UNIVERSITÉ PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973

N° 83

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Patrick BLOCH
Né le 6 Novembre 1942 à Neuilly-sur-Seine
Interne des Hôpitaux de Paris
Médaille d'Or

Présentée et soutenue publiquement le

LES HOMOGREFFES HÉPATIQUES AU COURS DU COMA HÉPATIQUE EXPÉRIMENTAL PAR NECROSE ISCHEMIQUE AIGUË DU FOIE. APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES ICTÈRES GRAVES

Président de Thèse : Monsieur J. LOYGUE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548016_0011

UNIVERSITÉ PARIS VI

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Patrick BLOCH

Né le 6 Novembre 1942 à Neuilly-sur-Seine

Interne des Hôpitaux de Paris

Médaille d'Or

Présentée et soutenue publiquement le

LES HOMOGREFFES HÉPATIQUES AU COURS DU COMA HÉPATIQUE EXPÉRIMENTAL PAR NECROSE ISCHEMIQUE AIGUË DU FOIE. APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES ICTÈRES GRAVES

Président de Thèse : Monsieur J. LOYGUE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PARIX VI

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs Titulaires

MM.	ANDRE R.	Hématologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine
	CAROLI J.	Médecine
	CATINAT J.	Cardiologie
	CERBONNET G.	Chirurgie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile
	CONTAMIN Fr.	Neurologie
	CONTE M.	Médecine
	DAGUET L.	Bactériologie
	DEBRAY J.	Médecine
	FLABEAU F.	Chirurgie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique
	GOSSET J.	Chirurgie
	HUGELIN A.	Physiologie
	LAPLANE R.	Pédiatrie
	Le LORIER G.	Obstétrique
	LOEPER J.	Médecine expérimentale Immunologie
	LOYGUE J.	Chirurgie
	MAROIS M.	Histologie
	MERGER R.	Obstétrique
	MILHAUD G.	Biophysique
	NICK J.	Neurologie
	ORCEL L.	Anatomie pathologique
	PERRAULT M.	Médecine
	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	POLONOVSKI J.	Biochimie
	RICHET G.	Néphrologie
	WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

MM.	BRICOUT G.	Bactério-Virologie
	CHALUT J.	Radiologie

Mme	CHAPUT A.	Stomatologie
MM.	DUHAMEL G.	Hématologie
	GIRARD F.	Physiologie
	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	LESTRADET H.	Pédiatrie
	PICARD J.	Biochimie
	ROUX Ch.	Embryologie
	PIERON R.	Pneumo-Phtisiologie

Maître de Conférences

MM.	AKOUN G.	Médecine
	AMSTUTZ P.	Réanimation
	APOIL A.	Orth. Traum.
	ARDAILLOU R.	Physiologie
	ATTAL	Pédiatrie
	BAUX S.	Chirurgie
	BOURY G.	Chirurgie
	CHEYMOL G.	Pharmacologie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.
	CLOAREC M.	Médecine
MMe	COMBRISSON A.	Hématologie
MM.	DECROIX G.	Pneumo-Phtisiologie
	DELIGNE P.	Anesthésiologie
	DOYON D.	Radiologie
	DRY J.	Médecine
	FONTAINE J.L.	Pédiatrie
	FOUET P.	Thérapeutique
	GAUTIER H.	Physiologie
	GRUNER M.	Chirurgie infantile
	GUILMET Cl.	Anesthésiologie
	GUIRAUDON G.	Anatomie
	HERMAN D.	Médecine
	HUGUET Cl.	Chirurgie
	HUGUIER M.	Chirurgie
	KRULIK M.	Médecine Générale
	LASFARGUES G.	Pédiatrie
	LAUGIER A.	Radiologie
	LEVY V.G.	Médecine
	MALAFOSSE M.	Chirurgie
	MENSCH B.	Biophysique
	MERY J.Ph.	Néphrologie
Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
MM.	NAJMANN A.	Hématologie
	NICOLLE M.	Neurologie
	OPOLON J.	Médecine
	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
	PISSARRO B.	Méd. Préventive

MM.	RAMPINI Cl.	Biochimie
	RICHARDET J.M.	Pédiatrie
	ROLAND J.	Anat. Patholog.
	SALAT J.J.	Obstétrique
	SALMON Ch.	Hématologie
	SANTARELLI J.	Obstétrique
	WARGON H.	Méd. expérimentale
	WEINMANN S.	Biochimie
	WITCHITZ S.	Cardiologie

Enseignants Associés

M.C.A. Associé	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M.C.A.	KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

MM.	BENOIST	Rhumatologie
	BRUEZIERE	Chirurgie Infantile
	CRISTOL	Cardiologie
	DUNET	Endocrinologie
	LOFFREDO	Obstétrique
	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

MM.	CASASSUS	Cardiologie
	COUVREUR	Thérapeutique
	Des LAURIERS	Neurologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie
	HIVET	Chirurgie
	MIGNOT	Neurologie
	SAUVAN	Cardiologie
	VANNIER	Pneumologie

A la mémoire du Dr Gaston BLOCH

A mes Parents

A ma femme et mon fils

A tous les miens

A tous mes amis

A mon Maître

le Professeur J. LOYGUE

Chirurgien de l'Hôpital St-Antoine

Professeur de Séméiologie et de Clinique chirurgicale à la Faculté

Doyen de la Faculté de Médecine St-Antoine

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude pour l'enseignement qu'il m'a prodigué tant comme stagiaire, puis externe que comme interne, et pour la bienveillance qu'il a toujours manifestée à mon égard

A mon Maître et Ami le Professeur Agrégé C. HUGUET

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et guidé dans la réalisation de ce travail

Qu'il trouve ici le témoignage de mon affection et de mon fidèle dévouement

A mon Maître le Professeur J. CAROLI

Qui m'a accueilli dans son laboratoire et permis d'accomplir la part expérimentale de ce travail

Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect

A mon Maître le Docteur J. MOREAUX

Chirurgien des Hôpitaux

Pendant quatre ans il m'a aidé de ses conseils bienveillants, donné l'exemple de la rigueur dans la pensée, de la précision dans le geste

Qu'il trouve dans ce travail le témoignage de mon admiration et de mon respectueux attachement

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

EXTERNAT - Professeur J. LE BEAU
Professeur J. RUTIAL
Professeur J. LOYGUE
Professeur M. PERRAULT
Professeur P. MILLIEZ
Professeur J. CORNET

INTERNAT - Professeur J.M. COLDEFY
Professeur J.O. RAMADIER
Professeur G. CERBONNET
Professeur Agrégé C. HOUDARD
Docteur J. LACOUR
Professeur J. LOYGUE

MEDAILLE D'OR - Professeur A. GERMAIN

A mes autres Maîtres

Professeur Agrégé J. DEMIRLEAU
Professeur Agrégé G. BOURY
Professeur Agrégé M. JULIEN
Professeur Agrégé D. MELLIERE
Professeur M. MALAFOSSE

A mon Maître de la Faculté

le Professeur C. CABROL

A mon Maître à l'Amphithéâtre des Hôpitaux

le Docteur A. DUFOUR
Chirurgien des Hôpitaux

A mes Maîtres en dehors des Hôpitaux

le Dr AIGUEPERSE
Chirurgien des Hôpitaux

le Professeur Agrégé F. DUBOIS

LES HOMOGREFFES HEPATIQUES AU COURS DU COMA HEPATIQUE EXPERIMENTAL PAR NECROSE ISCHEMIQUE AIGUE DU FOIE.

APPLICATIONS AU TRAITEMENT DES ICTERES GRAVES

-:-

P L A N

INTRODUCTION

MATERIEL ET METHODES

OBSERVATIONS

RESULTATS
- de la série témoin,
- des transplantations hétérotopiques
- des transplantations orthotopiques
- des greffes de nécroses

COMMENTAIRES
- Production du coma
- Causes des échecs de la transplantation auxiliaire
- Transplantations orthotopiques.

REVUE DE LA LITTERATURE ET APPLICATIONS CLINIQUES

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

Jusqu'à présent, aucune thérapeutique n'a été régulièrement efficace dans le traitement des hépatites graves aiguës comateuses. Même les méthodes d'épuration les plus complexes : exsanguinotransfusion (1), circulation croisée avec donneur (3, 11, 28), hétérogreffe extracorporéale (9, 18, 19, 26) sur les vaisseaux fémoraux (8, 49), hémodialyse simple (63) ou croisée avec un donneur (63), voire les thérapeutiques purement médicamenteuses telles que L-Dopa (29), l'Aramine (30), n'ont pas eu jusqu'à ce jour de résultats concluants.

C'est pourquoi, il peut paraître séduisant de recourir à un remplacement du foie malade, de façon temporaire ou définitive. L'alternative qui s'offre aux thérapeutes est alors :

- soit une transplantation auxiliaire permettant une assistance hépatique temporaire par le greffon en attendant la fin de la phase d'insuffisance hépato-cellulaire totale du foie de l'hôte. Le transplant serait alors retiré lorsque la régénération du foie malade serait suffisante (64).

- Soit une transplantation orthotopique, avec ablation totale de l'organe malade. Cette greffe est alors définitive et nécessite le conditionnement immunologique du receveur.

Après avoir mis au point, chez l'animal, une technique de coma expérimental régulièrement reproductible (41), et testé différents moyens thérapeutiques (hémodialyses simples (63), hémodialyses croisées (63), L-Dopa), nous avons voulu apprécier les possibilités offertes par la greffe hépatique et, pour cela, nous avons eu recours à deux modèles expérimentaux : l'un laissant le foie nécrosé en place, l'autre enlevant l'organe malade en réalisant une transplantation orthotopique.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Nous avons utilisé 100 porcs de race Yorkshire Large White, de 10 à 30 kilos, aussi bien mâles que femelles.

1. ANESTHESIE.

Aucune prémédication n'est donnée. L'animal n'est pas entravé mais seulement maintenu par un aide pour l'induction de l'anesthésie. Celle-ci se fait par injection dans une veine de l'oreille de penthiobarbital (1 à 1,5 cg/kg) et de succicurarium (2 mg/kg). L'animal est ensuite intubé (sonde trachéale à ballonet de 5 à 8 mm de diamètre) et ventilé avec un appareil Celog 2 à fréquence de 18-20 mouvements par minute, le volume courant réglé sur le chiffre 4 du cadran correspondant. L'anesthésie est ensuite maintenue par injection intraveineuse de diazépam (2 mg/kg) et de gallamine (10 mg/kg en moyenne), les posologies extrêmes sont de 5 et 15 mg/kg. La durée moyenne de l'intervention est de 1 heure 30 (1 heure 10 pour la plus courte, 3 heures pour la plus longue). Une dose supplémentaire de diazépam (0,5 à 1 mg/kg) est éventuellement ajoutée si le besoin s'en manifeste avant la fin de l'intervention.

2. VOIES D'ABORD VEINEUSES ET ARTERIELLES.

Nous avons utilisé un cathéter veineux dans la veine jugulaire externe droite, ainsi qu'un cathéter artériel fémoral droit pour les prélèvements sanguins et le monitoring du pouls et de la pression artérielle.

3. PROTOCOLE CHIRURGICAL.

a) Réalisation du coma (41)

La veine porte est libérée des ganglions qui l'entourent et la dissection poursuivie vers le bas jusqu'au pancréas. Vers le haut, il est parfois nécessaire de lier un affluent sur le bord gauche.

TECHNIQUE DE DEVASCULARISATION

La brièveté de la veine cave inférieure dans son segment infra-hépatique est une disposition anatomique à priori incompatible avec une anastomose porto-cave. En effet, il n'existe le plus souvent sur la veine cave inférieure, qu'un court segment de quelques millimètres entre le confluent des veines rénales et le foie.

L'anastomose portocave peut cependant être réalisée à travers une couche de parenchyme hépatique de quelques millimètres. L'anastomose porto-cave termino-latérale est réalisée par un surjet éversant au Tevdek 5/1, et nécessite un clampage portal d'une durée moyenne de 12 minutes (de 6 à 19 mn), un clampage cave, le plus souvent subtotal, d'une à deux minutes de plus.

La dévascularisation hépatique est complétée par ligature artérielle dans le même temps.

La simple ligature des troncs principaux, excluant la circulation de retour par la gastroduodénale, est insuffisante si l'on veut obtenir une dévascularisation complète. Une circulation de suppléance s'établit en effet à partir des vaisseaux de la petite courbure gastrique toujours largement anastomosés à la branche gauche de l'artère hépatique.

Il nous a donc paru nécessaire de lier toutes les branches artérielles dans le hile du foie, ne laissant subsister dans le pédicule hépatique que la voie biliaire principale. De plus, les ligaments suspenseurs du foie sont sectionnés, ce qui interrompt les artérioles d'origine diaphragmatique.

Une biopsie hépatique est pratiquée en début d'intervention, au bord antérieur du lobe gauche, l'hémostase étant réalisée par un double surjet de catgut 2/0. Des photographies du foie sont prises avant et après dévascularisation.

La paroi est refermée sans drainage.

b) Le deuxième temps opératoire est réalisé après une phase anhépatique de 6 heures 30 en moyenne : la réalité du coma chez le receveur étant assurée sur des critères cliniques et électroencéphalographiques.

DIFFERENTS MONTAGES HETEROTOPIQUES

Opération du donneur :

- Sous anesthésie générale penthotal-succicurarium.
- Médiane xyphopubienne. Hépatolyse première, puis isolement de la voie biliaire principale qui est sectionnée au ras du duodénum et liée. La vésicule biliaire est incisée sur le fond pour décomprimer les canaux biliaires. Dissection de la veine porte, le plus en amont possible, jusqu'à la veine mésentérique supérieure, au niveau des premières veines jéjunales. Canulation de la veine mésentérique qui est perfusée avec un litre de liquide de Ringer tamponné, hépariné et glacé (à 4º). Le foie se rince et se décolore complètement. Parallèlement, le donneur est saigné par un cathéter intra-aortique. Le sang recueillit sur A.C.D. (50 ml en moyenne) servira à transfuser le receveur. Dissection de l'artère hépatique jusqu'au tronc coeliaque. Section de la veine cave infra-hépatique au niveau des veines rénales, et de la veine cave supra-hépatique qui est en outre liée au ras du diaphragme dans les transplantations hétérotopiques.

Opération du receveur :

Quatre types de montage ont été étudiés.

a - Cinq animaux ont subi une transplantation hétérotopique avec un foie artériel pur.

Après reprise de la médiane, le foie est placé dans la fosse lombaire droite, reposant sur le dôme hépatique, clampage latéral de la veine cave inférieure entre les veines rénales et l'anastomose portocave. Anastomose cavo-cave termino-latérale par un surjet circulaire de soie 4/O. Anastomose artérielle coelio-aortique termino-latérale à la soie 6/O. Déclampage artériel premier pour purger le foie par la veine porte qui est ensuite liée, puis déclampage cave et enfin anastomose cholécystojéjunale par un surjet de soie 4/O (fig. IV).

b - Deux animaux ont subi une hétérotransplantation avec une ligature de l'artère hépatique du greffon et une artérialisation du tronc porte par une anastomose mésentérico-aortique termino-latérale (fig. IV).

c - Cinq animaux ont subi une hétérotransplantation complète qui comporte en plus du protocole "a", le démontage de l'anastomose portocave du receveur, la confection d'une anastomose

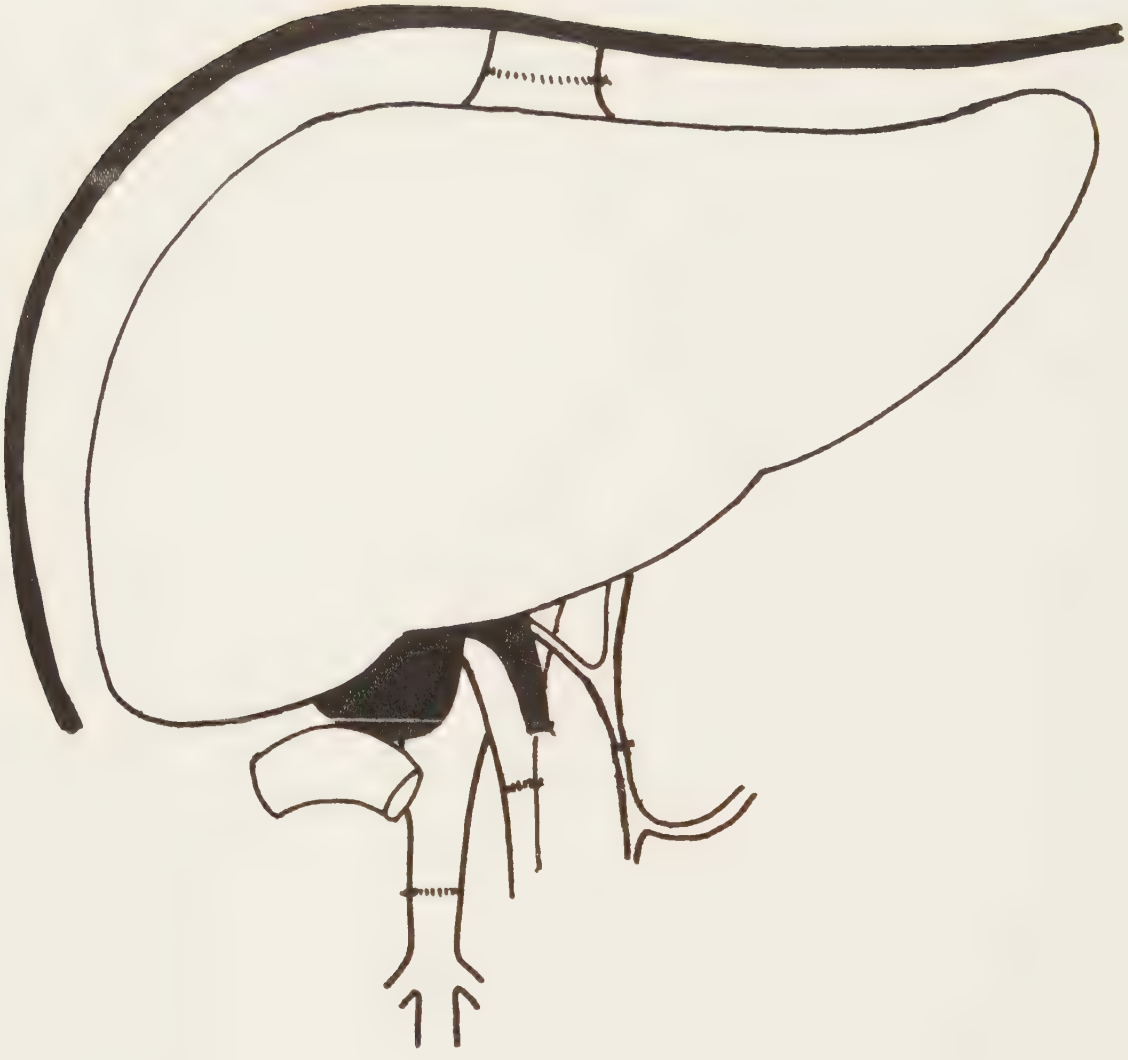


Figure VI - TRANSPLANTATION ORTHOTOPIQUE

porto-portale par un surjet circulaire de soie 5/0, la fermeture de la cavotomie par un surjet aller-retour de soie 4/0, et enfin une anastomose artérielle hépato-hépatique termino-terminale (Fig. IV).

d - 18 animaux ont subi une transplantation orthotopique avec exérèse du foie nécrosé. L'hépatectomie du receveur est réalisée après clampages successifs de l'aorte au ras du diaphragme, de la veine porte, de la veine cave infra-hépatique, juste au-dessus des rénales, de la veine cave supra hépatique au ras du diaphragme. Puis, on réalise les anastomoses cavo-sushépatique et porto-portale termino-terminales à la soie 4/0, enfin déclampages successifs de l'aorte, de la veine porte et de la veine cave supra-hépatique. On réalise ensuite une anastomose cave infra-hépatique termino-terminale à la soie 4/0, puis artérielle hépatique termino-terminale à la soie 6/0, et enfin une anastomose cholécysto-jéjunale par un surjet de soie 3/0. Transfusion de 300 ml de sang au receveur (Fig. VI).

e - Nous avons réalisé sept greffes de nécrose hépatique chez des animaux sains pour avoir un montage semblable à celui des transplantations hétérotopiques et éliminer la possibilité de dysfonctionnement du greffon, que ce soit par ischémie trop prolongée entre le prélèvement et la revascularisation ou par malfaçons techniques.

Le premier temps de l'expérience consiste à réaliser une nécrose ischémique hépatique selon la technique habituelle. Après une période de six heures, délai habituel de nos transplantations, on prélève le foie nécrosé en liant la voie biliaire principale, la veine porte en amont de l'anastomose portocave et la veine cave supra-hépatique en aval des veines sus-hépatiques. Ce foie nécrosé est alors déposé dans le flanc d'un animal receveur sain et on réalise une anastomose termino-latérale entre les deux veines caves inférieures dans la région sous-rénale de la veine cave du receveur, puis l'abdomen est refermé selon la technique habituelle. Cette anastomose termino-latérale a pour but d'établir un montage semblable à celui qui existe dans les transplantations hétérotopiques où c'est le foie du receveur qui est nécrosé et ce dernier est alors un véritable cul-de-sac branché en dérivation sur la circulation veineuse ce qui autorise le relarguage des produits de dégradation hépatique due à la nécrose ischémique (Fig. VIII).

En plus du traitement et de la surveillance habituelle de nos animaux, ceux-ci ont reçu une dose supérieure d'antibiotiques (10 M. péni. par jour) et ont subi des hémocultures répétées pour éviter et dépister un rôle important des facteurs septiques.

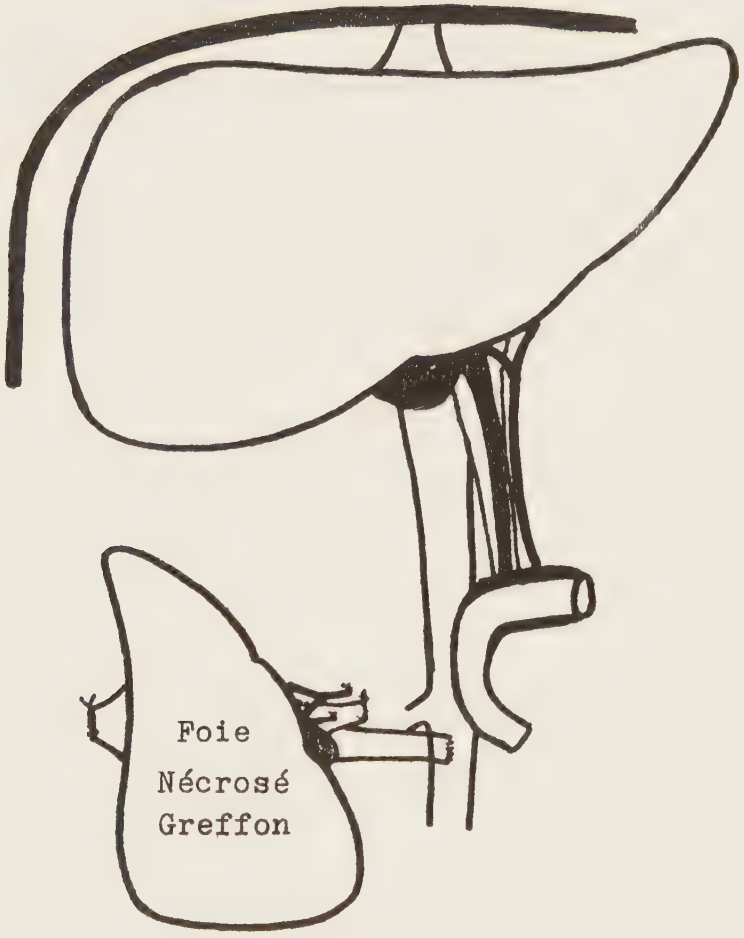


Figure VIII - Greffe de nécrose

4. SURVEILLANCE ET MAINTENANCE DES ANIMAUX.

Tous les animaux reçoivent :

- Cinq millions de pénicilline G intra-veineuse.
- Dès le clampage de la veine porte, un apport constant de sérum glucosé à 10 p. cent à la dose de 0,125 g/minute. Toutes les heures et en cas d'incident évolutif, la glycémie artérielle est appréciée à l'aide d'un réactif papier (clini-test). Si elle est inférieure à 0,90 g p. mille, on administre 6 g de glucose (20 cc sérum glucosé à 30 p. cent).

- aucun autre traitement n'est administré, hormis les neufs derniers transplantations orthotopiques qui ont reçu deux millions d'Iniprol toutes les deux heures à partir du déclampage aortique.

En cours d'intervention, puis de façon continue, sont surveillés et notés, toutes les heures et en cas d'incident, le rythme cardiaque et la pression artérielle mesurés par un appareil de monitoring équipé d'un capteur de pression artérielle, ainsi que la valeur des gaz du sang, le pH sanguin et la valeur de la réserve alcaline.

Etudes biologiques.

1. Avant et après l'intervention (To), puis toutes les six heures et si possible avant la mort, ont été dosés sur prélèvement artériel :
   - urée sanguine,
   - glycémie,
   - ammoniémie (méthode colorimétrique de Berthelot adaptée à l'auto-analyseur technicon),
   - électrolytes sanguins (chlore, sodium, potassium)
   - calcémie, phosphorémie,
   - gaz du sang (p CO_2, p O_2 et pH) à l'aide d'une chaine radiometer
   - transaminases S.G.P.T. et S.G.O.T.

Chez dix animaux :
   - lactacidémie et pyruvicémie (méthode enzymatique),
   - bilirubinémie (méthode d'Evelyn Malloy)
   - protides totaux au biuret
   - électrophorèse des protides sur gel de polyacrylamide.

Pour ce dernier paramètre, les résultats sont corrigés en fonction du chiffre de l'hématocrite sanguin artériel.

Pour l'ensemble de ces données, les résultats sont exprimés en moyenne ± déviation standard.

2 - Crase sanguine.

La crase sanguine du porc a été étudiée d'abord chez 14 porcs normaux, sous anesthésie générale. Le sang est prélevé par le fin cathéter flottant mis en place dans l'aorte, directement dans les tubes à prélèvement après éjection de l'espace mort du cathéter. Chez tous les animaux opérés, ont été étudiés les mêmes paramètres en fin d'intervention, puis à intervalles réguliers, soit :

- le taux des plaquettes sanguines,
- le dosage des facteurs du complexe prothrombinique : facteurs II, $\frac{VII + X}{V}$ par la méthode modifiée de Owren en un temps.
- le temps de Howell,
- le taux de fibrinogène,
- le temps de céphaline Kaolin,
- le thromboélastogramme
- la lyse et la rétraction du caillot du sang total,
- le temps de lyse du caillot des euglobulines selon la technique de Von Kaulla,
- le test à l'Ethanol
- la détermination des produits de dégradation du fibrinogène par le "Staphylo clumping test".

3 - Surveillance électroencéphalographique.

L'E.E.G. a pu être enregistré dès la fin de l'intervention jusqu'au décès, toutes les heures, chez huit animaux témoins et chez tous les opérés. Le tracé est enregistré sur cinq dérivations par un appareil Alvar Mini 8, à l'aide d'électrodes-aiguilles implantées à travers la peau au contact de la boite cranienne.

Au préalable, un tracé normal de veille et de sommeil a été enregistré sur une période prolongée, avant l'intervention, chez six animaux car nous ne disposions pas de données sur l'E.E.G. du porc normal dans la littérature.

4 - Autopsie.

L'autopsie de l'animal est complète : examen de tous les organes et prélèvements systématiques au niveau du foie, de la rate, du pancréas, des reins et des poumons.

I - SERIE TEMOIN.

Quinze porcs ont servi de série témoin et ont subi une anastomose porto-cave avec désartérialisation hépatique totale en un temps. La surveillance clinique, biologique et électro-encéphalographique n'a jamais montré de particularités notoires, ce qui explique l'homogénité des résultats.

II - TRANSPLANTATIONS HETEROTOPIQUES

Porc nº 114 - Receveur : 17 kg - Donneur : 13 kg.

Le greffon est placé dans la fosse lombaire droite, pratiquement sept heures après la dévascularisation hépatique. La revascularisation du greffon est artérielle pure, par une anastomose aorto-aortique termino-latérale, le drainage veineux étant assuré par une anastomose cavo-sus-hépatique - cavo-sous-hépatique termino-latérale. Enfin, on réalise une cholécysto-jéjunostomie.

C'est en fin d'intervention qu'apparaîtra un syndrome hémorragique diffus et, tandis qu'il n'y aura pas de réveil net, l'animal décède deux heures après la fin de la transplantation.

Porc nº 115 - Receveur : 30 Kg - Donneur : 15 kg.

Le protocole opératoire est rigoureusement superposable au précédent, mais par suite d'un incident technique, on ne pourra pas transfuser le receveur qui présentera un choc qu'on ne parviendra pas à remonter. Alors que l'animal est sec lors de la fermeture abdominale, il décède une demi heure plus tard dans un syndrome hémorragique diffus incoercible.

Porc nº 117 - Receveur : 23 kg - Donneur : 18kg.

Mise en place du greffon huit heures après la dévascularisation hépatique. Anastomose aorto-aortique termino-latérale,

tandis que le drainage veineux du transplant est assuré par la veine cave sous-hépatique anastomosée en termino-latérale sur la veine cave infra-hépatique du receveur. La survie de l'animal sera de 9 heures 30 après la transplantation. L'amélioration biologique est nette. L'ammoniémie passe de 300 γ/100 ml à 180 γ/100 ml tandis que l'azotémie monte de 0,15 g/l à 0,22 g/l. Cependant il n'existe pas de vrai réveil clinique et l'animal meurt brusquement d'un arrêt cardio-respiratoire irréversible après quelques convulsions. A l'autopsie, le transplant est sain, homogène, bien coloré et on ne trouve qu'une discrète ascite sanglante.

Porc n° 118 - Receveur : 28 kg - Donneur : 17 kg.

Le greffon est placé dans la fosse lombaire droite, sept heures après dévascularisation comme dans la technique précédente. En cours d'intervention, une hémorragie due à une fibrinolyse est stoppée par deux millions d'unités d'Iniprol, mais l'animal restera choqué pendant la phase post-opératoire et décédera une heure après l'intervention. A l'autopsie, le greffon est satisfaisant, de coloration homogène, ferme ; il existe une hémopéritoine modéré.

Porc n° 119 - Receveur : 50 kg - Donneur : 22 kg.

Mise en place du greffon la technique précédente, sept heures après dévascularisation. Au cours de l'intervention, l'animal ne sera jamais choqué. Il décédera 6 heures 10 après la fin de la transplantation. L'amélioration biologique est franche (chute de l'ammoniémie de 300 γ/100 ml à 100 γ/ 100 ml et augmentation d e l'azotémie de 0,17 à 0,22 g/l) et contraste avec l'absence d'amélioration clinique car il n'y a pas de réveil franc. L'E.E.G. reste inchangé. A l'autopsie, on découvrira une hémorragie d'apparition retardée.

Porc n° 122 - Receveur : 21 kg - Donneur : 17 kg.

Le greffon est mis en place dans la fosse lombaire droite, 6 heures 30 après la désartérialisation hépatique. Le drainage veineux s'effectue par une anastomose cavo-sous-hépatique - cave infra-hépatique termino-latérale, tandis que l'apport artériel se fait par le biais d'une artérialisation portale par anastomose ilio-porte termino-terminale. L'animal ne présente pas de réveil franc, par de choc per ou post opératoire ; il décédera dans les six heures qui suivent l'intervention par un arrêt cardio-respiratoire irréversible brutal. La vérification ne montre pas d'hémopéritoine, ni d'hémorragie digestive, et il ne semble pas exister de cause chirurgicale à la mort.

Porc n° 123 - Receveur : 30 kg - Donneur : 20 kg.

Le greffon est mis en place 6 heures 15 après la dévascularisation hépatique et sa revascularisation se fait selon une technique identique à la précédente, avec une artérialisation portale par l'intermédiaire de l'artère iliaque. Après un réveil post-opératoire immédiat, l'animal décède 1 heure 30 après la fin de l'intervention, dans un syndrome hémorragique diffus. La vérification ne montre aucune fuite d'origine chirurgicale ; le greffon est homogène et de coloration normale.

Porc n° 125 - Receveur : 23 kg - Donneur : 14 kg.

Le greffon est mis en place dans la fosse lombaire droite, 6 heures après dévascularisation hépatique du receveur. La revascularisation du transplant est complète par une anastomose termino-terminale entre l'artère hépatique du greffon et le tronc coeliaque du receveur. L'apport portal est assuré par une anastomose porto-portale termino-terminale. Enfin, le drainage veineux se fait par une anastomose cavo-cave termino-latérale sous-hépatique. Dans les suites immédiates, l'animal se réveille et semble parfait, mais il décède brutalement à la quatrième heure post-opératoire sans que l'on ne trouve à l'autopsie, aucune cause patente de la mort.

Porc n° 126 - Receveur : 23 kg - Donneur : 15 kg.

Mise en place du greffon 6 heures 30 après la dévascularisation hépatique du receveur, selon le même protocole de revascularisation que précédemment. La survie est de 6 heures 15 après la transplantation et, malgré une amélioration biologique nette, il n'y a pas de vrai réveil. L'autopsie ne permettra pas de retrouver une cause chirurgicale au décès et il n'existe pas de syndrome hémorragique.

Porc n° 128 - Receveur : 28 kg - Donneur : 8,500 kg.

Mise en place du greffon dans la fosse lombaire, sept heures après dévascularisation hépatique du receveur, selon des modalités vasculaires identiques aux expériences 125 et 126. pendant l'intervention, le receveur présentera un choc inexpliqué qu'on n'arrive pas à combattre efficacement. Surtout, il apparaît en fin d'intervention, un syndrome hémorragique qui semble d'abord minime, mais qui va s'accentuer et l'animal meurt en 2 heures 30 par hémorragie.

Porc nº 128 - Receveur : 28 kg - Donneur 8,500 kg.

Mise en place du greffon dans la fossé lombaire, sept heures après dévascularisation hépatique du receveur, selon des modalités vasculaires identiques aux expériences 125 et 126. Pendant l'intervention, le receveur présentera un choc inexpliqué qu'on n'arrive pas à combattre efficacement. Surtout, il apparaît en fin d'intervention, un syndrome hémorragique qui semble d'abord minime, mais qui va s'accentuer et l'animal meurt en 2 heures 30 par hémorragie.

Porc nº 129 - Receveur : 28 Kg - Donneur : 12 kg.

Mise en place du greffon six heures après la dévascularisation hépatique, avec revascularisation complète du transplant. L'animal ne présente aucun choc pendant l'intervention mais il apparait un syndrome hémorragique diffus précoce et l'animal décède une heure après l'intervention, sans s'être réveillé.

Porc nº 130 - Receveur : 35 kg - Donneur : 20 kg.

Mise en place du greffon six heures après dévascularisation, avec une revascularisation identique à la précédente. Le foie se recolore bien, il n'y a aucun choc opératoire. L'animal décède brutalement deux heures après la fin de l'intervention, sans que l'autopsie ne trouve une cause patente de la mort.

III. TRANSPLANTATIONS ORTHOTOPIQUES.

Porc nº 131 - Receveur : 25 kg - Donneur : 15 kg.

La transplantation orthotopique est entreprise six heures après la dévascularisation hépatique. L'hépatectomie du foie nécrosé est réalisée après quadruple clampage aortique, cave sus-hépatique, cave sous-hépatique et porte. L'anastomose porto-cave étant démontée lors du même geste opératoire. Le greffon est mis en place et on réalise d'abord l'anastomose cave sus-hépatique, puis porte ; déclampage aortique, puis porte pour purger le foie ; enfin, la veine cave infra-hépatique est clampée à son tour. Le foie se recolore de façon homogène et la veine cave sus-hépatique est clampée à son tour. On réalise ensuite, dans l'ordre suivant, les anastomoses cave infra-hépatique, ar-

tère hépatique - tronc coeliaque et enfin une cholécystoduodénostomie. La vésicule saigne bien témoignant d'un bon flux dans l'artère hépatique. En fin d'intervention, toutes les anastomoses sont étanches et perméables : il n'y a aucun suintement.

Le réveil de cet animal, transplanté dans le coma, sera lent, de même que la baisse de l'ammoniémie, et ce n'est que le lendemain que l'animal est parfaitement réveillé.

Pendant les sept jours suivants, il présente un état clinique et biologique parfait. Au 8e jour, l'animal décède.

La vérification ne trouve aucune cause chirurgicale à la mort. Les anastomoses sont toutes perméables. Le greffon est un peu pâle. L'examen histologique montre une nécrose hépatique globale : insuffisance artérielle rejet, autopsie trop tardive (plus de 12 heures après la mort) ?

Porc nº 135 - Receveur : 38 kg - Donneur : 33 kg.

La dévascularisation hépatique ainsi que la greffe orthotopique selon les techniques déjà décrites, se dérouleront sans incident notable. La phase anhépatique du receveur est de sept heures, le clampage aortique dure 45 minutes et l'ischémie du foie greffé est de 90 minutes pour l'ischémie veineuse et de 130 minutes pour l'ischémie artérielle. L'animal se réveille bien de l'intervention et réagit bien, mais il décède plus de six heures après la fin de la greffe, soit plus de douze heures après la dévascularisation hépatique. A l'autopsie, on trouve un abondant hémopéritoine, sans caillots et sans cause chirurgicale décelable, mais le foie greffé a une bonne coloration. L'ammoniémie artérielle qui était de 320 γ / 100 ml avant la greffe, est de 150 γ immédiatement avant le décès.

Porc nº 136 - Receveur : 23 kg - Donneur : 20 kg

Alors que les différents temps opératoires se sont déroulés sans incidents et que le receveur se réveille bien de l'intervention, il décède 1 heure 30 après la greffe, soit 9 heures 30 après désartérialisation, avec une phase anhépatique de plus de huit heures. A l'autopsie, on trouve un hémopéritoine abondant, avec quelques caillots, mais des fuites patentes sur les

anastomoses. L'aspect du foie est satisfaisant, le clampage aortique a duré 35 minutes, l'ischémie hépatique veineuse 85 minutes, et artérielle 120 minutes. L'ammoniémie qui était de 340 γ avant la greffe est passée de 160 γ lors du décès.

Porc nº 141 - Receveur : 28 kg - Donneur : 11 kg.

La dévascularisation hépatique est sans particularité. A l'opération du donneur, on constate avant toute manipulation, un foie mal perfusé, mais on obtient un bon rinçage par la perfusion portale.

Après l'hépatectomie du receveur, il existe une incongruence majeure dans le diamètre des vaisseaux et une insuffisance de longueur patente. Après les anastomoses, il y a une traction importante sur la veine porte et la veine cave inférieure, avec une fuite sur le bord postéro-gauche de la veine cave suprahépatique imposant de remettre deux points d'hémostase. Les autres anastomoses sont réalisées sans difficulté particulière. En fin d'intervention, le grêle reste bleu et l'animal est choqué sans qu'on ne trouve de cause mécanique (anastomose porte perméable). Il n'y a aucune hémorragie lors de la fermeture. Après l'intervention, l'animal reste choqué et ne se réveille pas. Il décède trois heures après la greffe, soit plus de dix heures après dévascularisation, avec une période anhépatique supérieure à sept heures.

Lors de la vérification, on trouve une ascite teintée de sang, très abondante, mais aucune cause patente de la mort. Le foie greffé paraît ne pas avoir souffert de la transplantation, de couleur satisfaisante, de consistance ferme et homogène.

Le clampage aortique a duré 30 minutes, l'ischémie hépatique veineuse 57 minutes, artérielle 117 minutes. Enfin, l'ammoniémie qui était de 200 γ lors de la greffe s'est abaissée de 100 γ avant le décès.

Porc nº 142 - Receveur ; 28 kg - Donneur : 25 kg.

La dévascularisation hépatique est réalisée selon le protocole habituel. Lors du prélèvement du donneur, le foie est mal perfusé malgré un rinçage avec 1.500 ml de soluté. A la fin de la transplantation, réalisée avec la technique usuelle, il existe

une fuite importante à la face postérieure de la veine cave supra-hépatique, près de son bord gauche. On en réalise l'hémostase par deux points supplémentaires. En fin d'intervention, l'abdomen est parfaitement sec. L'animal se réveille très bien, mais s'agite assez rapidement. Il décède 5 heures 30 après la greffe, soit douze heures après la dévascularisation. La période anhépatique a été de 6 heures 30. Le clampage aortique a été de 27 minutes. L'ischémie veineuse du greffon de 48 minutes et l'ischémie artérielle de 1 heure 26. L'ammoniémie qui était de 200 γ lors de la greffe s'est abaissée de 90 γ avant le décès A l'autopsie, on trouve une hémopéritoine de 400 ml environ, toutes les anastomoses sont étanches et perméables.

Porc nº 145 - Receveur : 17 kg - Donneur : 15 kg.

La dévascularisation hépatique se passe sans incident et l'opération du donneur permet d'obtenir un foie très bien lavé. Lors de la greffe, des fuites sur la veine cave supra-hépatique nécessitent plusieurs points en arrière et à gauche, et un point à droite ; une petite fuite sur la veine cave infra-hépatique est tarie par un seul point. Le grêle est parfait pendant toute l'intervention et à la fin de celle-ci, l'hémostase est complète. L'animal se réveille bien, est conscient, mais décède douze heures après la transplantation, soit dix neuf heures après la désartérialisation, après une phase anhépatique de 7 heures 40. A l'autopsie, le greffon est très satisfaisant par sa coloration et sa consistance, mais il existe un abondant liquide sero-sanglant, avec des caillots dans l'abdomen. Le clampage aortique a duré 22 minutes, l'ischémie veineuse 45 minutes, artérielle 90 minutes. L'ammoniémie qui était de 390 γ lors de la greffe est à 60 γ le soir, peu avant le décès.

Porc nº 147 - Receveur : 23 kg - Donneur : 16 kg.

La dévascularisation, le prélèvement du foie et la greffe sont sans particularité, mise à part une petite fuite sur la veine cave infra-hépatique qu'on arrête par un point. Le grêle a un bon aspect pendant toute l'intervention et l'hémostase est parfaite à la fin de celle-ci. L'animal se réveille bien, est conscient, mais décède plus de trois heures après la greffe, soit plus de onze heures après désartérialisation, avec une phase anhépatique de 6 heures 30. L'autopsie découvre un foie qui est macroscopiquement bien, mais il y a un hémopéritoine abondant sans aucun caillot (dissolution partielle du caillot en 2 heures 30) Le clampage aortique a duré 30 minutes, l'ischémie hépatique veineuse 50 minutes, artérielle 90 minutes. L'ammoniémie qui était à 270 γ lors de la greffe s'est abaissée à 70 γ avant le décès.

Porc nº 149 - Receveur : 25 kg - Donneur : 18 kg.

La désartérialisation est réalisée sans problème. Le prélèvement du greffon est marqué par la décanulation de la veine porte, ce qui donne un lavage de qualité moyenne, mais homogène. La transplantation ne pose pas de problème technique particulier et, à la fermeture, l'abdomen est sec. L'animal se réveille bien, mais va décéder quatre heures plus tard. A l'autopsie, on découvre une ascite abondante teintée de sang (400 ml), sans aucun caillot dans l'abdomen, toutes les anastomoses sont étanches et perméables. Il existe un hémothorax droit incoagulable. La phase anhépatique a été de 6 heures 20 et l'animal meurt onze heures après la dévascularisation. L'ischémie veineuse du greffon est de 70 minutes et artérielle de 1 heure 45. Le clampage aortique a duré 35 minutes. L'ammoniémie qui est à 320 γ lors de la greffe est à 75 γ avant la mort.

Porc nº 151 - Receveur : 29 kg - Donneur : 15 kg.

La désartérialisation, le prélèvement du greffon ainsi que la transplantation se déroulent sans incident et, en fin d'intervention, l'animal est sec. L'animal se réveille bien, parfaitement conscient. Il décède brutalement six heures après l'intervention. La phase anhépatique a été de 6 heures 15, l'animal est mort treize heures après la dévascularisation. Le clampage aortique a duré 33 minutes, l'ischémie veineuse 1 heure, l'ischémie artérielle 1 heure 30. A l'autopsie, on trouve 7 à 800 ml d'ascite claire et aucune cause chirurgicale au décès. A reçu 2 M. d'Iniprol toutes les deux heures après le déclampage.

Porc nº 152 - Receveur : 20 kg - Donneur : 18 kg.

Tout le protocole opératoire se passe sans aucun incident, en fin d'intervention, l'animal est sec. Il se réveille parfaitement et va survivre cinq jours. La phase anhépatique est de 6 heures, le clampage aortique de 27 minutes, l'ischémie veineuse du greffon de 57 minutes et l'ischémie artérielle de 1 heure 26. L'animal a reçu 2 M. d'Iniprol toutes les deux heures après le déclampage. A l'autopsie, toutes les anastomoses sont étanches et perméables, et on trouve 1,5 litre d'ascite dans l'abdomen. Pneumonie droite.

Porc nº 153 - Receveur : 20 kg - Donneur : 26 kg.

La dévascularisation, le prélèvement du greffon et la transplantation se déroulent sans incident et il n'y a aucune hémorragie per-opératoire chez cet animal qui reçoit de l'Iniprol et qui se réveille rapidement de l'anesthésie. L'animal décède cinq heures après la greffe, après un réveil clinique rapide et parfait. La phase anhépatique est de 7 heures, le clampage aortique de 20 minutes. L'ischémie veineuse du greffon de 50 minutes et artérielle de 90 minutes. A l'autopsie, ascite non hémorragique très abondante, toutes les anastomoses sont étanches et perméables. Pneumonie droite.

Porc nº 156 - Receveur : 32 kg - Donneur : 21 kg.

Le protocole se déroule sans incident et l'animal se réveille très bien de l'anesthésie (il reçoit de l'Iniprol). Le décès survient assez brutalement dix heures après la fin de la greffe, soit 17 heures après dévascularisation et après une phase anhépatique de 6 heures. Le clampage aortique a été de 35 minutes, l'ischémie veineuse de 1 heure et artérielle de 1 heure 40. A l'autopsie, on trouve environ 600 ml d'ascite non sanglante, ainsi qu'une grosse dilatation gastro-jéjunale. Toutes les anastomoses sont étanches et perméables. Pneumonie.

Porc nº 161 - Receveur : 35 kg - Donneur : 30 kg.

La dévascularisation se déroule bien ; au cours de la transplantation, on devra remettre le clamp cave supra-hépatique. L'animal se réveille sur table en fin d'intervention, mais est paraplégique. La phase anhépatique est de 6 heures, l'ischémie veineuse de 58 minutes, l'ischémie artérielle de 100 minutes. Au cours des heures suivantes, son état de conscient est fluctuant, mais en 24 heures, il a un E.E.G. normal. Il décède brusquement au 4e jour, d'une rupture vésicale avec innondation péritonéale. Cette rupture est d'autant plus surprenante que près de deux heures avant sa mort, l'animal avait uriné. Cet accident est à mettre au passif de la paraplégie, donc du clampage aortique. Par ailleurs, le foie est parfait.

Porc nº 165 - Receveur : 20 kg - Donneur : 18 kg.

Le protocole opératoire du coma, de prélèvement et de la transplantation se déroule sans incident. L'ammoniémie au moment de la transplantation est à 510 γ /100 ml.

La phase anhépatique est de 8 heures, le clampage aortique de 21 minutes, l'ischémie veineuse du greffon de 46 minutes, l'ischémie artérielle de 1 heure 10. L'ammoniémie est à 90 γ / 100 ml avant la mort. L'animal va décéder 48 heures après la greffe sans avoir repris conscience, avec une oligurie extrême, malgré l'absence de collapsus et le clampage aortique sous rénale. A l'autopsie on découvre une lymphorrée claire, très abondante (plus de 500 ml) les anastomoses sont étanches et perméables, le foie est pâle et pèse 590 g. Il existe un hydrothorax bilatérale.

Porc nº 167 - Receveur : 20 kg - Donneur : 17 kg.

Protocole habituel sans particularité. Dans les suites de la transplantation l'animal ne se réveille pas et va décéder 5 heures après la fin de l'intervention. L'ammoniémie qui est à 330 γ lors de la transplantation est à 100 γ avant le décès. Malgré le clampage aortique sous rénal et l'absence d'épisodes de collapsus, le receveur présente une grande acidose et une hypothermie importante (θ 32º). La phase anhépatique dure 8 heures, le clampage aortique 22 minutes, l'ischémie veineuse du greffon 50 minutes et l'ischémie artérielle 1 heure 40.

Porc nº 174 - Receveur : 25 kg - Donneur 18 kg.

La dévascularisation hépatique est menée selon la technique habituelle. Le prélèvement du greffon se déroule sans incident et le foie est très bien lavé avec 1 litre de solution de rinçage. Après la transplantation le foie se recolore bien de façon homogène et a une bonne consistance. Il existe deux petites fuites sur les bords droit et gauche de l'anastomose cavo-sus hépatique qui seront aveuglées par un point chacune. A la fin de l'intervention le foie est satisfaisant, de même que le grêle. L'animal est sec. Il se réveille rapidement. Le clampage aortique a été sous rénal et il n'y a pas de paraplégie, mais décède 12 heures plus tard soit 18 h 30 après la dévascularisation. La phase anhépatique a duré 6 heures, le clampage aortique 28 minutes. L'ischémie veineuse du greffon 55 minutes, l'ischémie artérielle 1 h 28. L'ammoniémie qui était à 225 γ au moment de la

greffe s'est abaissée à 90 γ avant le décès. L'animal a reçu 2 millions d'Iniprol toutes les deux heures à partir du déclampage.

A l'autopsie : 500 ml de liquide séreux teinté dans l'abdomen. Toutes les anastomoses sont étanches et perméables. Le foie est homogène et de coloration normale. Il existe un petit hémothorax bilatéral de 80 ml environ. Le poumon droit semble infarci tandis que le gauche est très oedémateux.

Porc nº 181 - Receveur : 20 kg - Donneur : 18 kg.

Protocole opératoire habituel pour la nécrose hépatique, mais l'abondance du foie sur la V.C.I. imposera de refaire l'anastomose portocave.

La transplantation se déroulera selon la technique habituelle avec clampage aortique sous rénal. Les anastomoses sont faites dans l'ordre habituel : V.C.S., V.P. puis déclampage. Contrairement à l'habitude on ne fera pas d'Iniprol lors du déclampage. Peu de temps après celui-ci apparaît un syndrôme hémorragique diffus qu'on n'arrive pas à tarir. Il n'y a pas de problème particulier pour la veine cave inférieure, l'anastomose artérielle et la cholécystoduodénostomie. Lors de la fermeture l'animal continue à saigner de façon diffuse sans qu'on puisse réaliser d'hémostase satisfaisante. L'animal se réveillera bien. L'ammoniémie qui avait atteint 240 γ/100 ml reviendra à la normale à 70 γ / 100 ml 3 heures après la fin de l'intervention et le restera jusqu'à la mort 5 heures après la fin de l'intervention.

La phase anhépatique a duré 6 heures, le clampage aortique 27 minutes, l'ischémie veineuse du greffon 55 minutes, l'ischémie artérielle 75 minutes. L'étude du test de Von Kaulla prouvera la survenue d'une fibrinolyse aiguë.

Porc nº 183 - Receveur : 25 kg - Donneur : 19 kg.

Nécrose hépatique ischémique selon le protocole habituel. Le prélèvement donne un foie bien lavé. Transplantation 6 heures plus tard selon la technique habituelle avec un clampage aortique sous rénal.

Anastomose dans l'ordre habituel : V.C.S. - V.P. - déclampage avec injection de 2 millions d'unités d'Iniprol, puis V.C.I. - artère et enfin cholécystoduodénostomie.

Le foie se recolore de façon satisfaisante. Enfin d'intervention il n'y a aucun saignement mais une lymphorrée extrêmement abondante. Il y a en outre une dilatation vésicale majeure pour éviter une rétention post-opératoire on met en place un catheter transvésical à demeure.

Le clampage aortique sous rénal a duré 35 minutes, l'ischémie veineuse 60 minutes, l'ischémie artérielle 75 minutes. L'animal se réveille dans la soirée, ne présente pas de paraplégie. Il décède le 9e jour. A l'autopsie on ne trouve aucune anomalie. Seul l'examen histologique du foie montrera un infiltrat à cellules rondes.

IV - TRANSPLANTATIONS DE FOIE NECROSE.

Porc nº 158 - Donneur : 23 kg - Receveur : 20 kg.

La dévascularisation a lieu selon la technique. Les constantes biologiques du donneur sont normales (T.A. : 19, pouls : 200, θ : 37º, pH : 7,35, pO2 : 140, pCO2 : 60, ammoniémie : 80).

On commence la greffe cinq heures plus tard chez le receveur dont les constantes biologiques sont normales, en particulier l'ammoniémie qui est à 70 γ , alors qu'elle est à 220 γ chez le donneur. Le foie nécrosé est remis en circuit 5 heures 30 après la dévascularisation. Le réveil sera très lent puisqu'on ne peut le sevrer de la machine que 2 heures 30 après la fin de l'intervention.

Mais la tachypnée impose la remise en ventilation artificielle une heure plus tard pour une période de deux heures. Après la reprise d'une ventilation spontanée et extubation, le receveur reste très agité, tachypnéique, avec des mouvements de mâchonnement. Pendant la journée du lendemain, l'animal est toujours agité, fébrile, polypnéique, réveillé dans une sorte de vigilance inégale. Il décède vers la 36e heure, soit 42 heures après la désartérialisation du greffon.

A l'autopsie, on découvre 7 à 800 ml de liquide sanglant incoagulable, le greffon est vide de sang, bulleux à la coupe, l'anastomose vaco-cave est perméable, le foie propre du receveur est homogène, mais très noir, manifestement pathologique.

Porc nº 160 - Receveur : 17 kg - Donneur : 19 kg.

La greffe est réalisée selon le protocole déjà décrit. Le déclampage ayant lieu six heures après la dévascularisation. L'ammoniémie du donneur lors du prélèvement est à 230 γ et celle du receveur à 60 γ . L'animal se réveille bien de l'intervention, sera bien réveillé et conscient pendant les dix huit heures qui suivent et décède brusquement à la 18e heure. A l'autopsie, on découvre 800 ml de sang incoagulable alors que l'animal avait été fermé sec : l'anastomose cavo-cave est étanche et perméable, le greffon est très altéré, nécrotique, avec des plages de colorations irrégulières, alors que le foie propre a une bonne coloration, ferme et homogène.

Porc nº 162 - Receveur : 20 kg - Donneur : 17 kg.

Transplantation de nécrose selon le protocole habituel réalisée 5 heures après la dévascularisation du donneur. L'animal se réveille bien de l'intervention puis va s'endormir progressivement. L'ammoniémie du receveur qui était normale avant la transplantation va monter à 130 γ /100ml puis redescendre à 80 γ au moment du décès qui a lieu 18 heures après la greffe.

A l'autopsie : petite ascite teintée de sang. Le foie propre paraît congestif, il existe un petit thrombus partiel dans la V.C.I. du foie nécrosé.

Porc nº 168 - Receveur : 19 kg - Donneur : 20 kg.

Transplantation de nécrose 6 heures après dévascularisation. Après un réveil post-opératoire franc, le receveur présente des phases de torpeur entrecoupées d'agitation. L'ammoniémie du receveur, normale avant transplantation à 70 γ , va s'élever progressivement jusqu'à 100 γ au moment du décès 6 heures après l'intervention. A l'autopsie : il existe un liquide teinté, le foie propre est très satisfaisant tandis que le greffon est bigarré, mou, friable, manifestement nécrosé. Toutes les hémocultures pratiquées sont négatives.

Porc nº 172 - Receveur : 20 kg - Donneur 18 kg.

La dévascularisation se déroule selon le protocole habituel. Les constantes biologiques du donneur sont normales en particulier l'ammoniémie qui est à 60 γ /100ml. La transplantation est réalisée 6 heures plus tard alors que l'ammoniémie du donneur est à plus de 280 γ /100 ml et celle du receveur normale. L'animal récupère une respiration autonome une heure plus tard, tandis que l'ammoniémie s'élève à 100 γ et restera stable à ce niveau. Après un réveil clinique parfait, le receveur va s'enfoncer dans une somnolence interrompue de phase d'agitation. Il décède 20 heures après la fin de la transplantation, soit 28 heures après la dévascularisation du greffon. A l'autopsie, il y a un épanchement péritonéal hémorragique de plus de 500 ml, sans fuite sur l'anastomose. Le foie de l'hôte est normal tandis que le greffon est nécrotique, bigarré, mou.

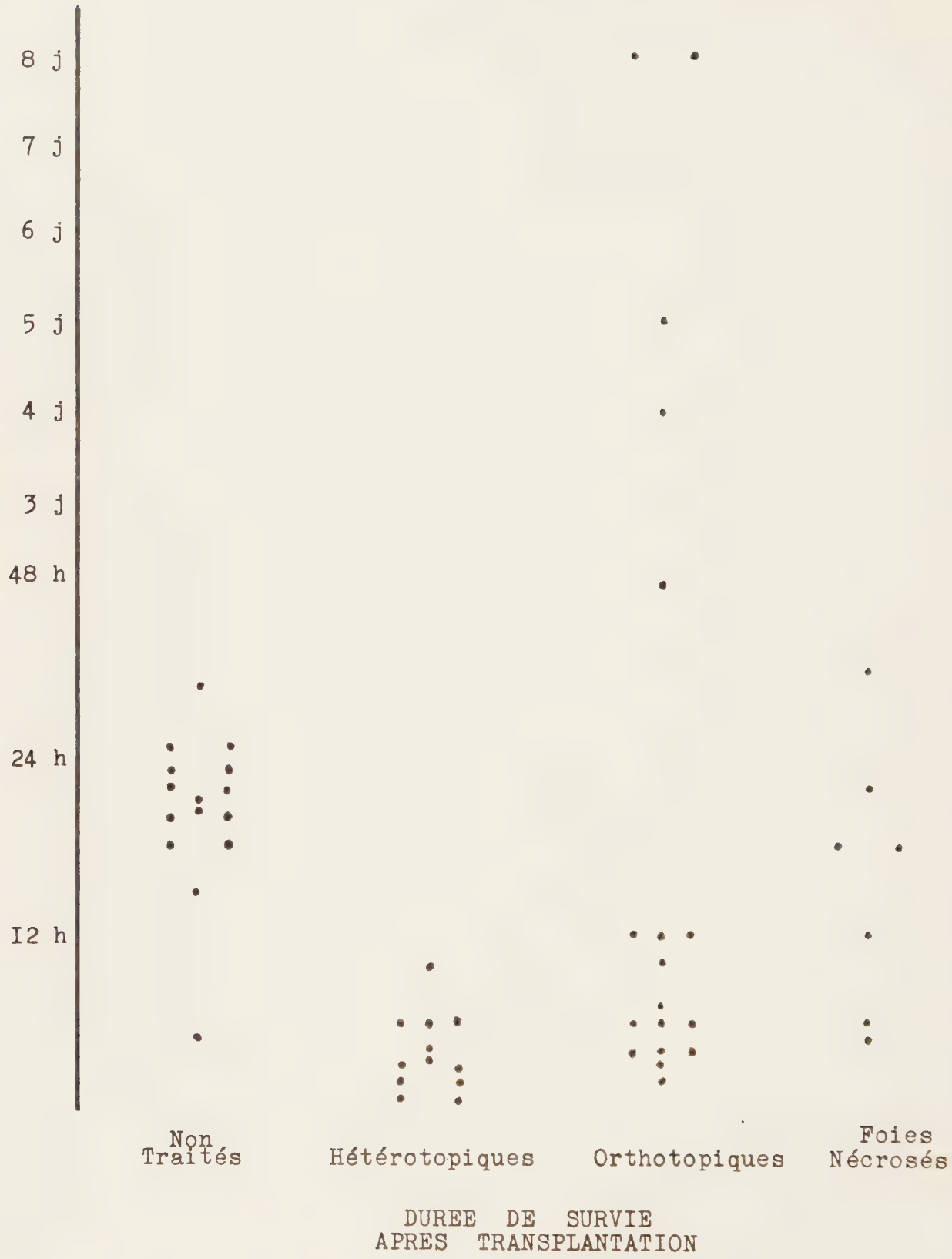
Porc nº 182 - Receveur 25 kg - Donneur : 20 kg.

Transplantation de nécrose 6 heures après dévascularisation selon le protocole habituel. L'animal se réveille bien mais décède brutalement par arrêt cardio-respiratoire 5 heures après la fin de la greffe. A l'autopsie : on ne découvre qu'une ascite rosée. Le foie du receveur est sain, tandis que le greffon est franchement nécrotique.

Porc nº 184 - Receveur : 20 kg - Donneur : 19 kg.

La greffe de nécrose a lieu 6 heures après la dévascularisation du greffon et se déroule sans particularité. L'animal se réveille bien de l'intervention. Mais trois heures après la fin de celle-ci alors que l'E.E.G. s'altère (std III), apparaît une polypnée qui va aller en s'accentuant et l'animal décède brutalement à la 18e heure. Le greffon est nécrotique, mou, bigarré, tandis que le foie du receveur est subnormal de coloration un peu hétérogène.

R E S U L T A T S



DUREE DE SURVIE
APRES TRANSPLANTATION

SURVIE, EVOLUTIONS ET RESULTATS BIOLOGIQUES DES PORCS TEMOINS

Durée de survie et évolution.

Pour 13 animaux, la survie moyenne (Fig. IX) est de 21 ± 5 heures (15 heures : 1 cas, 16 heures : 1 cas, 18 heures : 2 cas, 19 heures : 2 cas, 20 heures 30 : 1 cas, 21 heures : 1 cas, 22 heures : 2 cas, 23 heures : 1 cas, 24 heures : 1 cas, 26 heures 30 : 1 cas). Dans un cas (animal nº 11), la survie dépasse à peine six heures, sans cause particulière évolutive ni à l'autopsie, réalisant une forme foudroyante du même syndrome clinique et biologique.

Après le réveil post-opératoire, les troubles de la conscience apparaissent entre la 6e et la 9e heure : somnolence alternant avec phases d'agitation, puis coma progressif de plus en plus profond. Les accidents convulsifs ne sont pas rares au cours de l'évolution. La mort survient 12 fois par arrêt cardio-respiratoire à l'issue d'un coma complet, avec E.E.G. deux fois par arrêt respiratoire lors d'une crise convulsive.

Biologie.

La chute de la glycémie apparaît entre la 3e et la 4e heure, sauf dans un cas. Elle ne s'est jamais abaissée au-dessous de 0,90 p. mille en raison de la surveillance et de l'apport constant de glucose.

L'urée sanguine (Fig. X) baisse significativement ($P < 0,001$ dès la 6e heure (To = 0,24 ± 0,01 g. p.mille, 6e heure : 0,14 ± 0,01 g. p. mille, 12e heure : 0,10 ± 0,005 g. p. mille).

L'ammoniémie artérielle (Fig. X) s'élève significativement

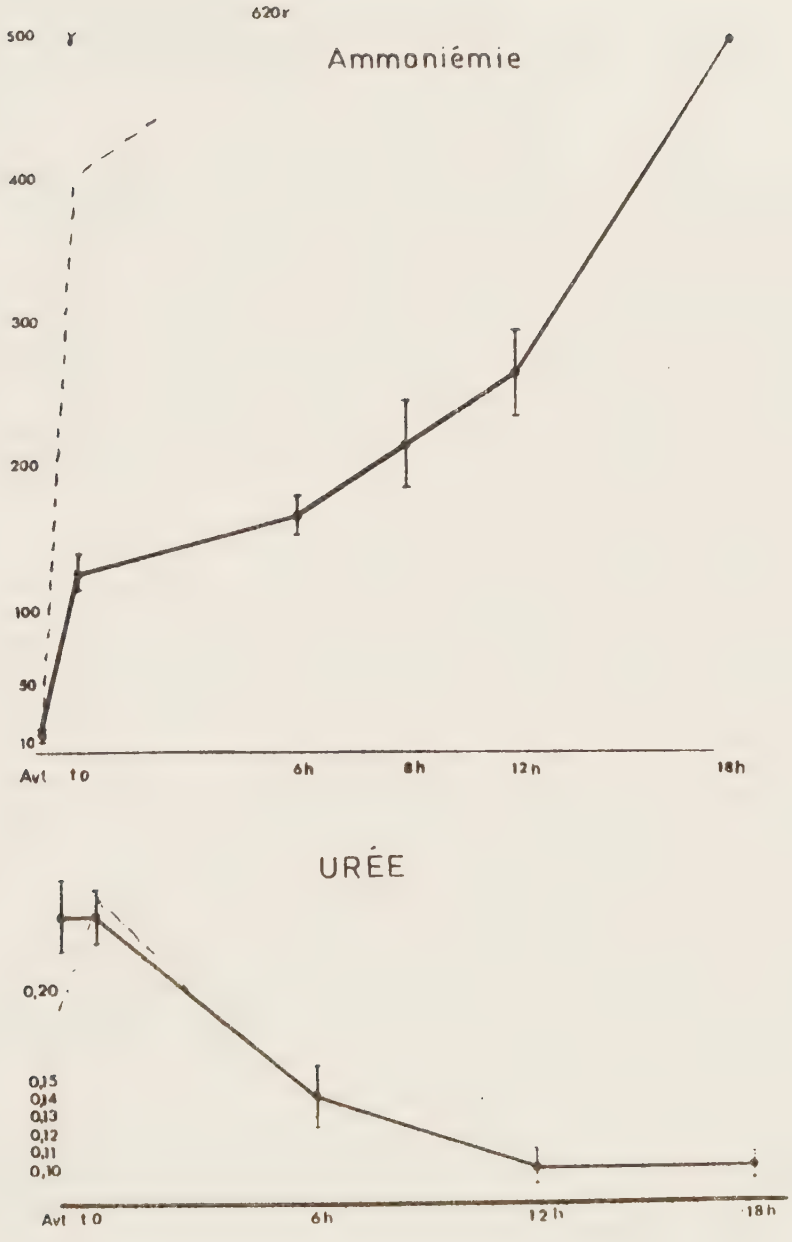

620r
500 γ
Ammoniémie
400
300
200
100
50
10
Avt t0
6h
8h
12h
18h
URÉE
0,20
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
Avt t0
6h
12h
18h

Figure X

à la 6e heure ($P < 0,001$) passant de 101 ± 14 µg. pour 100 ml. de sang à 165 ± 15 µg. pour 100 ml de sang, la hausse étant encore plus significative ($P < 0,001$) à 12 heures (264 ± 30 µg.) pour 100 ml de sang) et 18 heures (490 ± 33 µg. pour 100 ml de sang).

La bilirubinémie s'élève dès la 6e heure avec une hausse significative ($P < 0,001$) à la 12e heure (11,8 ± 3 mg. p. mille)

Les transaminases S.G.O.T. (Fig. XI) montent dès la 6e heure ($P < 0,001$) passant de 45,8 ± 7,3 au To à 894,5 ± 95,8 unités Frankel et atteignant un plateau à la 12e heure (1907 ± 179 U.F.) La hausse des S.G.P.T. est plus lente et significative à 12 heures seulement (To = 23,7 ± 7,4 U.F., 12e heure : 70,1 ± 7,1 U.F.)

La calcémie est stable, sans variation significative.

La phosphorémie, après une légère hausse à la 6e heure, s'élève régulièrement et modérément de façon non significative ($P < 0,10$) jusqu'à la 18e heure.

Il n'y a pas de modification particulière des électrolytes jusqu'à la 18e heure où l'on note une légère baisse du sodium ($P < 0,05$).

Après une légère élévation sous anesthésie, l'acide lactique et pyruvique baissent progressivement et parallèlement. Il n'y a pas de variation significative du rapport L/P (Fig. XII).

Les protides totaux ne varient pas significativement. Dans trois cas, on note une chute post-opératoire de l'albuminémie, durable deux fois. Les alpha-globulines sont abaissées à la 6e heure dans cinq cas, cette chute s'étant amorcée dès la fin de l'intervention (To) dans trois cas.

L'étude de l'équilibre acido-basique (Fig. XIII) montre à la 6e heure, une tendance à l'alcalose gazeuse (8 fois sur 10), une seule fois, une acidose métabolique non compensée avec hyperventilation, une fois une hypercapnie. A la 12e heure, il y a une alcalose gazeuse sept fois sur neuf, alcalose métabolique deux fois sur neuf. L'étude de la droite de régression ne révèle pas de corrélation entre l'ammoniémie et le pH sanguin artériel. Il faut noter que chez les quatre animaux ayant fait l'objet d'une étude de la crase sanguine, les variations des mêmes données sont identiques.

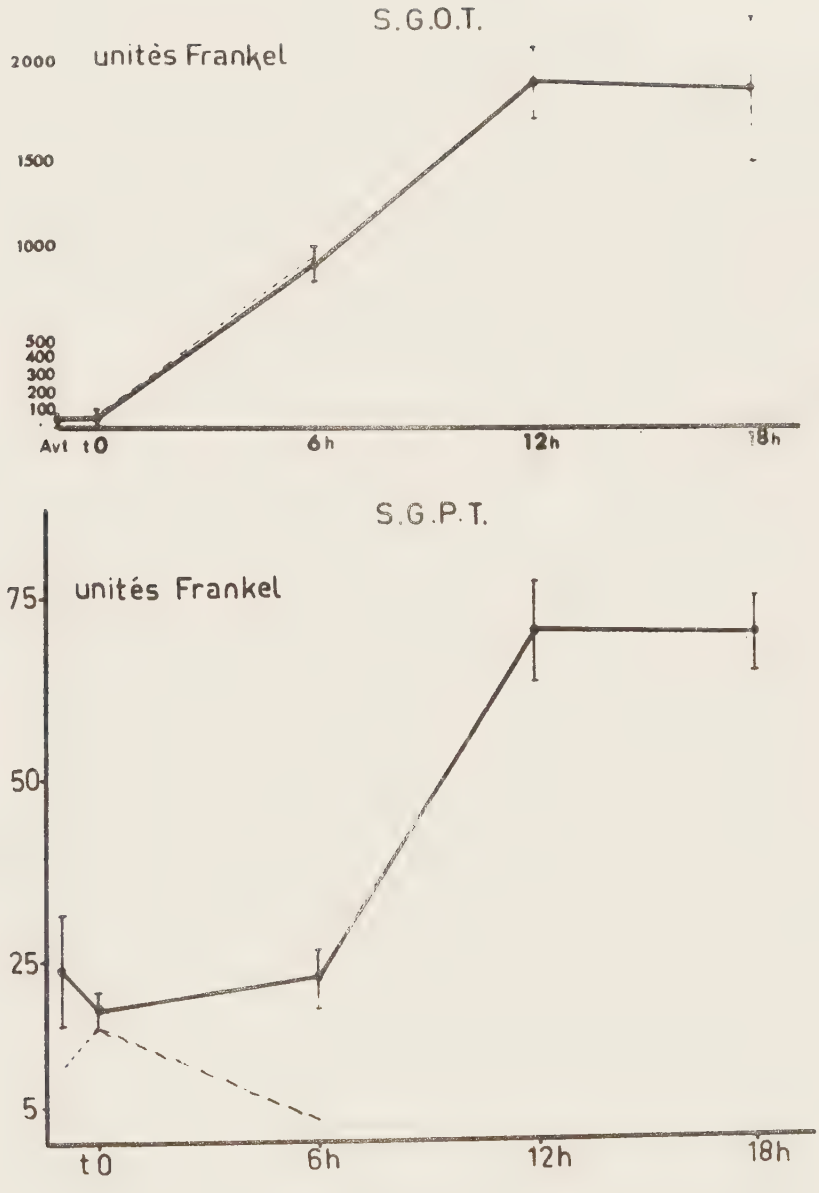

S.G.O.T.
unités Frankel
2000
1500
1000
500
400
300
200
100
Avt t0
6h
12h
18h
S.G.P.T.
unités Frankel
75
50
25
5
t0
6h
12h
18h

Figure XI

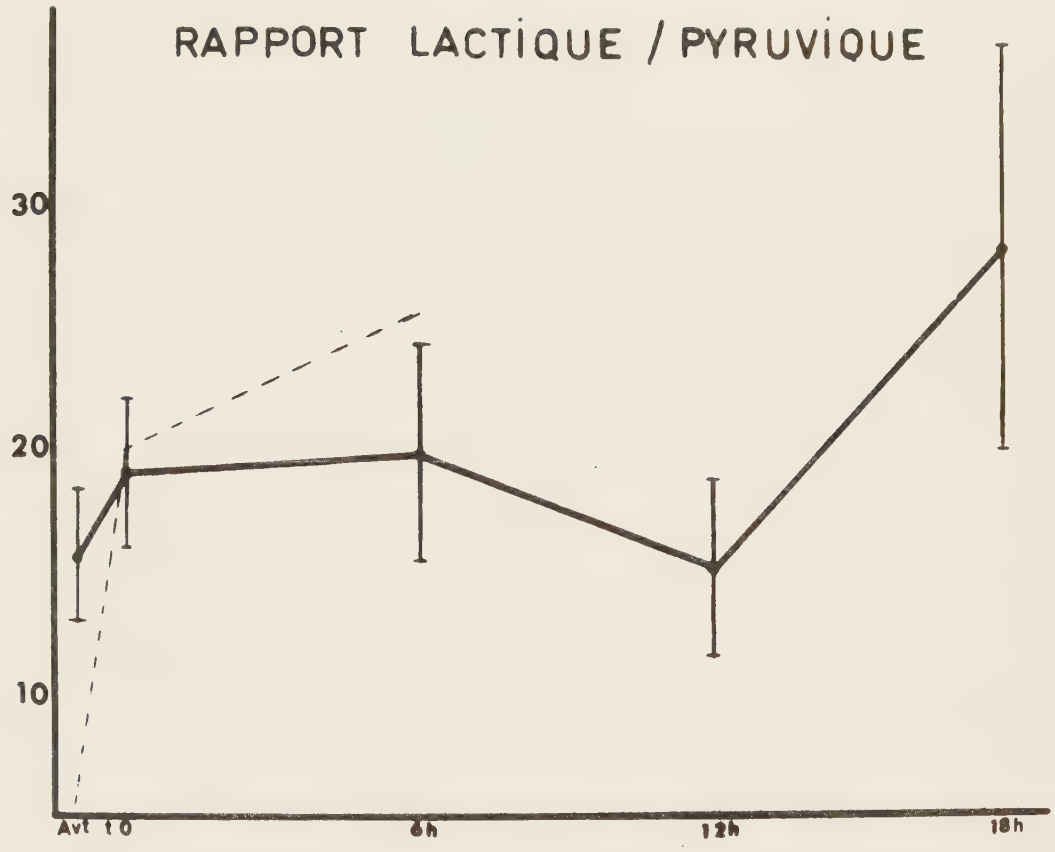


Figure XII

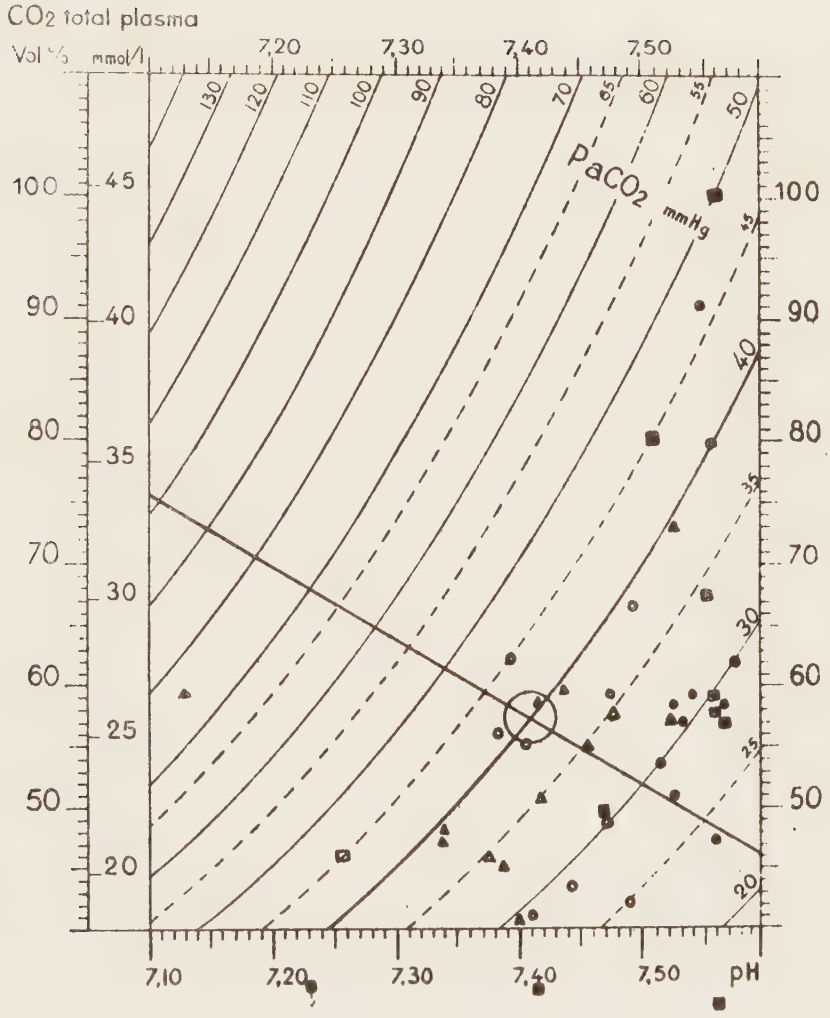


Figure XTTJ - Equilibre acido-basique

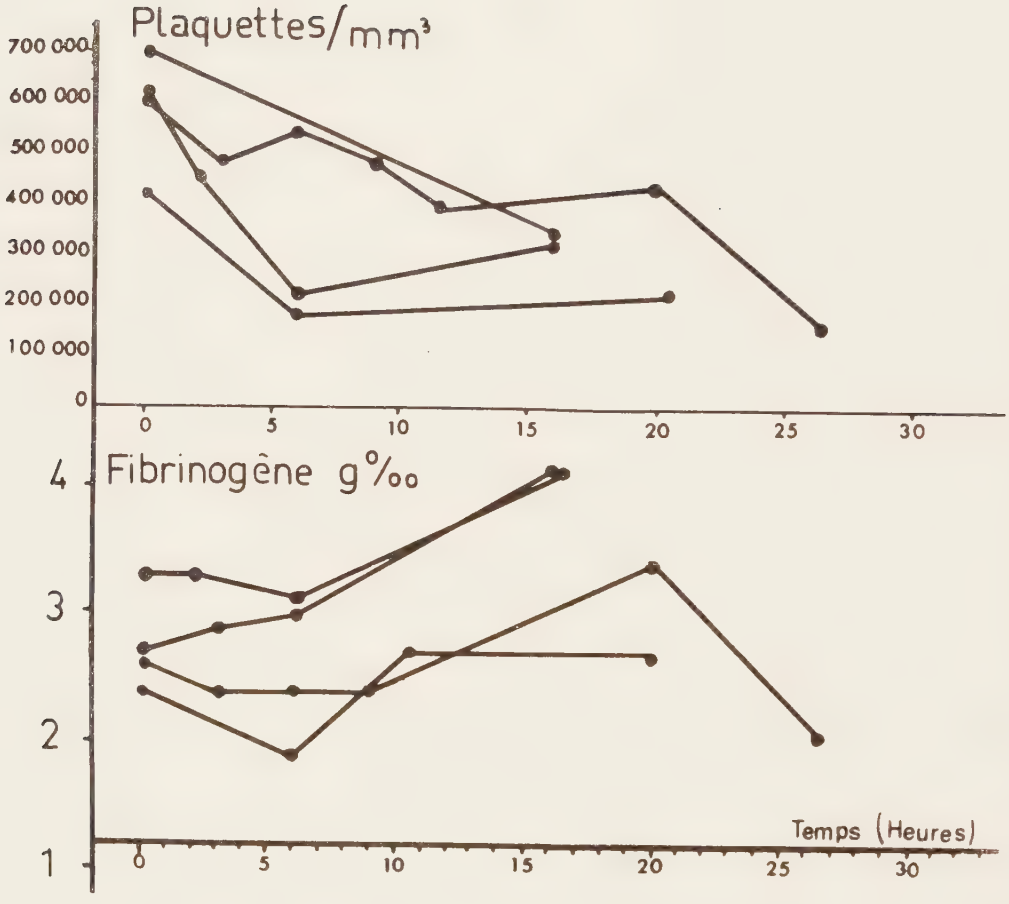

Plaquettes/mm³
700 000
600 000
500 000
400 000
300 000
200 000
100 000
0
0
5
10
15
20
25
30
Fibrinogène g‰
4
3
2
1
Temps (Heures)

Figure XIV

c - Crase sanguine.

Elle fait apparaître chez quatre animaux (Fig. XIV) :
- une chute des plaquettes sanguines dès la 6e heure, trois fois sur quatre ;
- une chute nette des facteurs II et VII à partir de la 9e heure (Fig. XV) ;
- une chute très minime et tardive du facteur V (Fig. XV),
- l'absence de variation du fibrinogène (Fig. XIV) ;
- chez tous les animaux, la rétraction du caillot est nulle aux temps tardifs.

Cette étude porte sur trop peu de cas pour permettre une étude statistique, mais elle nous a permis de vérifier que spontanément, l'altération de la crase sanguine est lente et progressive, en accord avec l'absence d'hémorragie.

d - Surveillance électro-encéphalographique.

Un tracé prolongé de veille et de sommeil spontanés à été enregistré sur six animaux (Fig. XVI). La classification des E.E.G. du porc dans les expériences de dévascularisation hépatique repose sur l'étude visuelle de l'amplitude et de la fréquence des différents composants du tracé. La répartition a été réalisée en six niveaux d'activité en corrélation globale avec l'état clinique de l'animal (Fig. XVI).

a) Niveaux 5 et 4.

Ils correspondent à un animal éveillé au décours de l'anesthésie générale. La différence entre les stades 5 et 4 s'établit sur l'amplitude et la richesse des rythmes rapides (10-15 cfs), de 50 à 100 uV volontiers pointus au stade 5. Au stade 4, apparaissent ou se majorent des ondes lentes théta (3-5 cfs) de 50 à 100 uV se détachant d'un fond rapide moins abondant et moins volté.

b) Niveaux 3 et 2.

L'animal présente un coma vigil ou moyen où persiste une réactivité clinique certaine au stade 3, inconstante au stade 2. Au stade 3, l'activité de fond s'enrichit souvent en éléments de

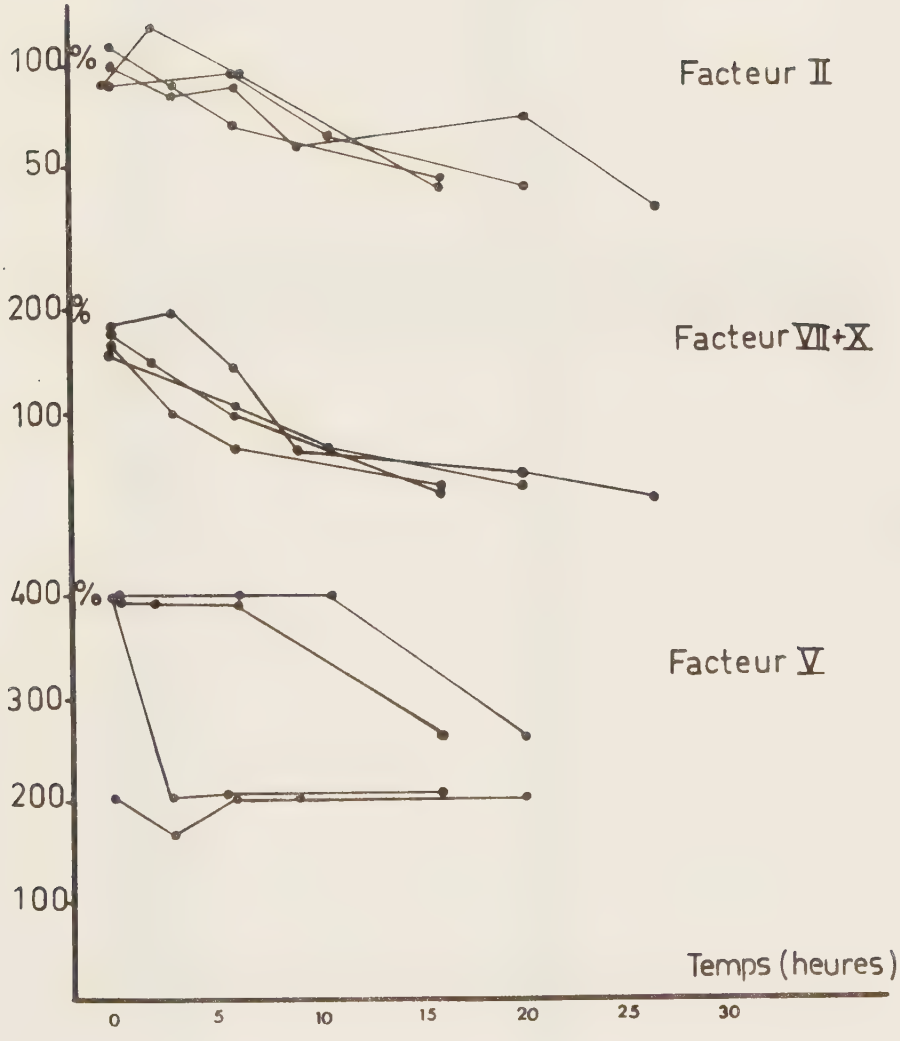

100 %
50
Facteur II
200 %
100
Facteur VII+X
400 %
300
200
100
Facteur V
Temps (heures)
0
5
10
15
20
25
30

Figure XV

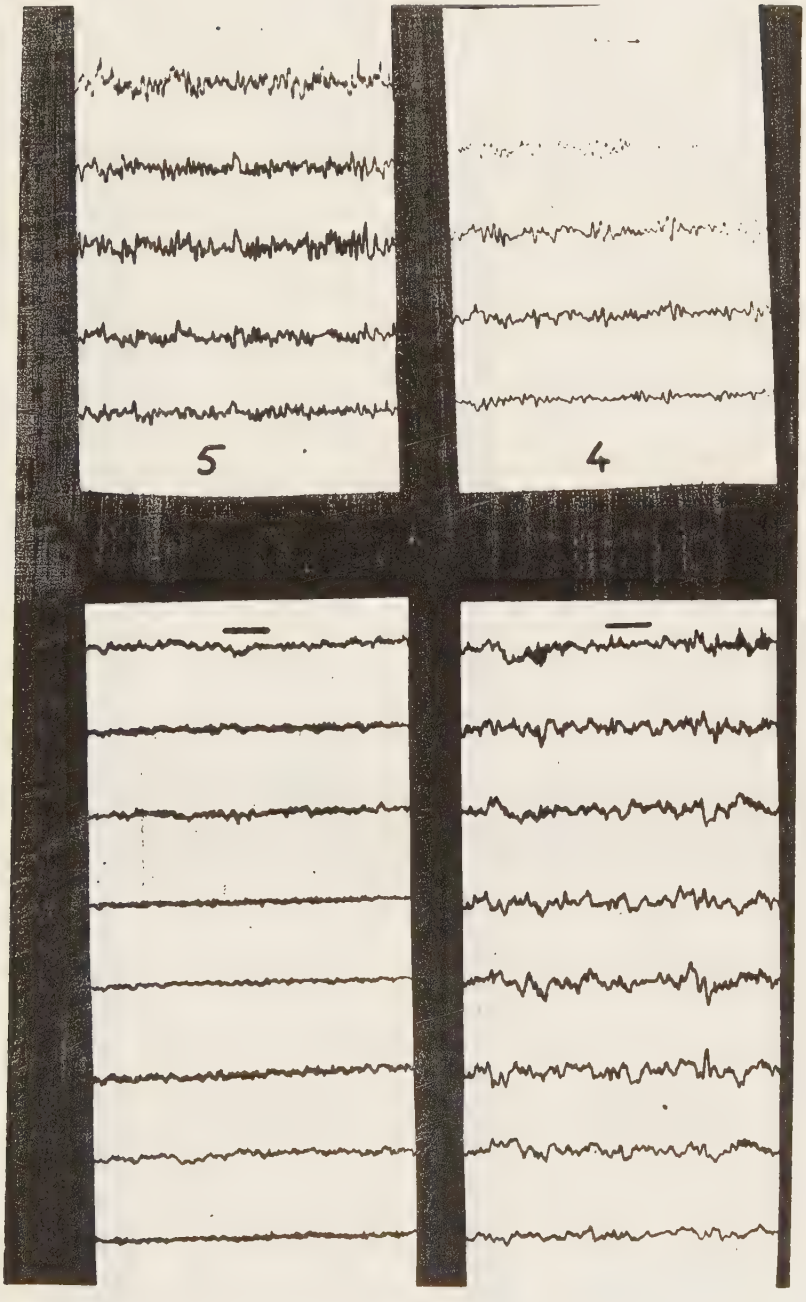


Figure XVI - Stades électro-encephalographiques

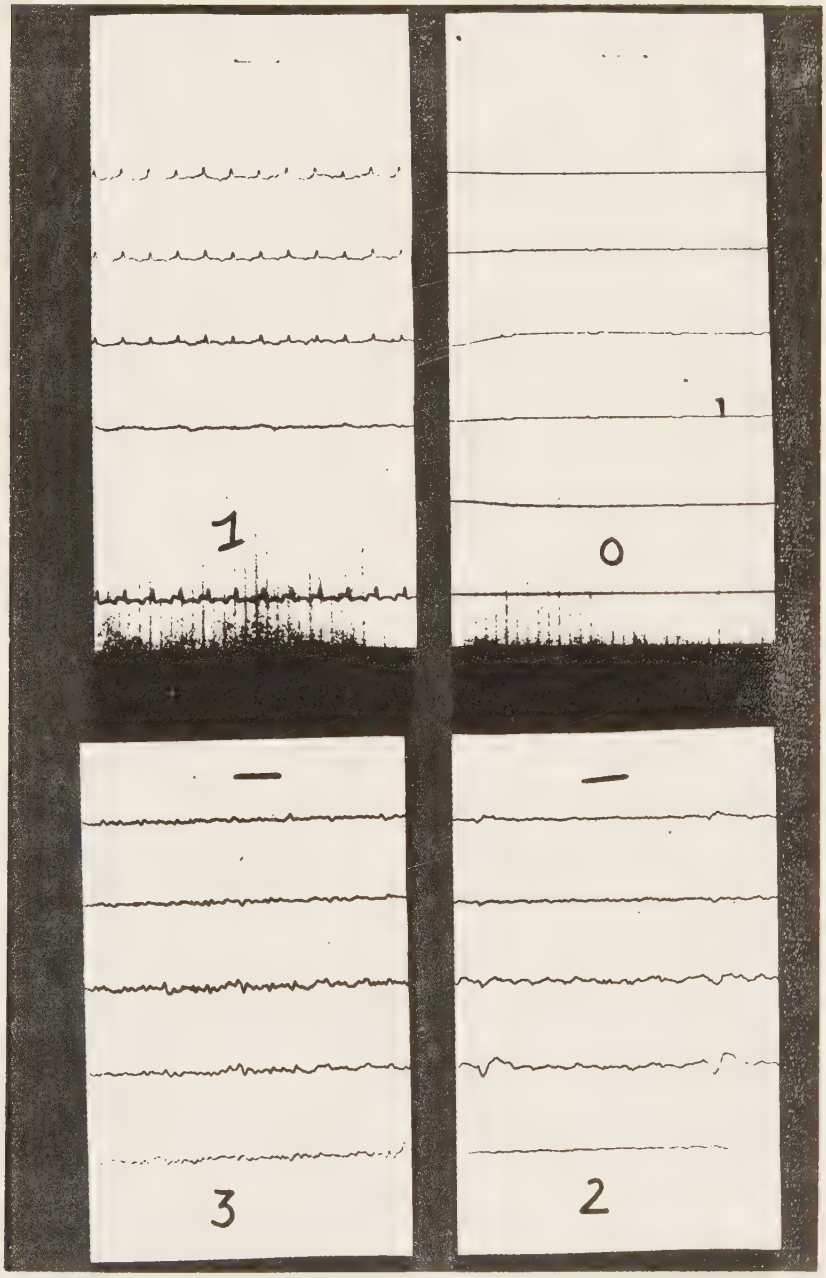


Figure XVI - Stades électro-encéphalographiques

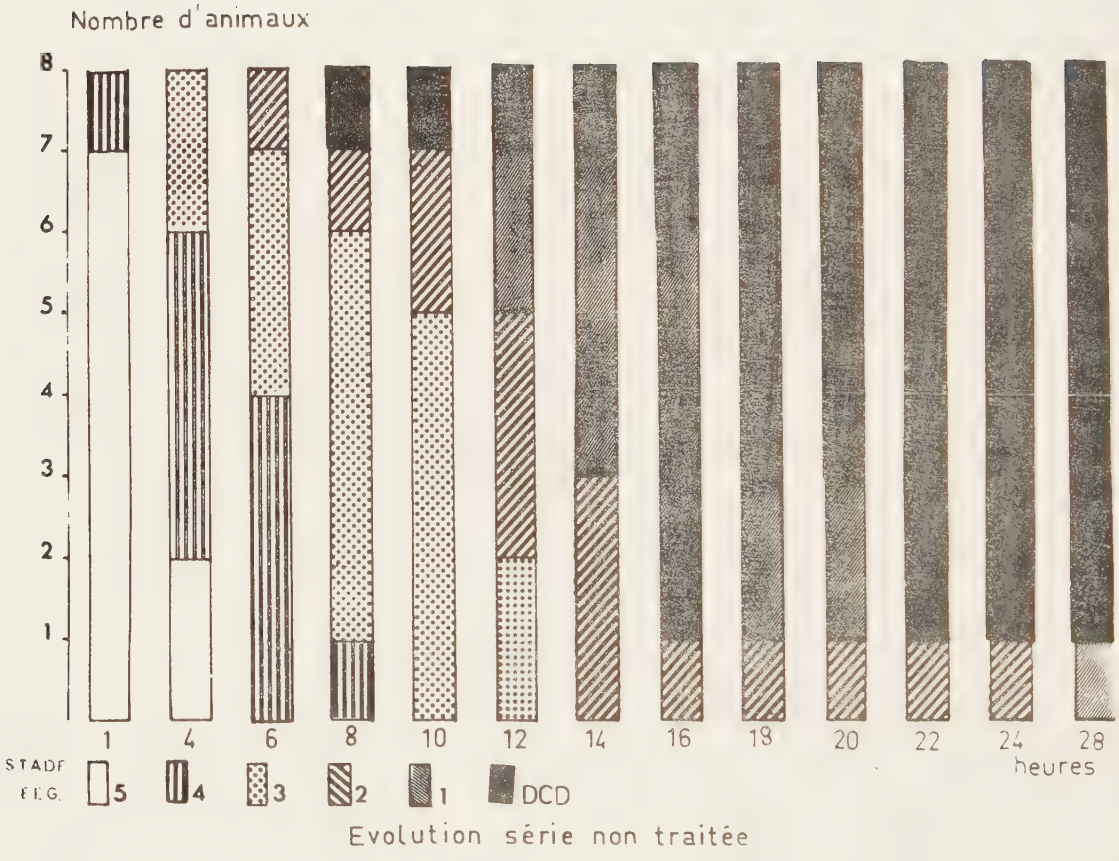


Figure XVII – Evolution des stades électro-encéphalographiques

15 à 18 cfs. L'ensemble du tracé est peu ample (autour de 10 uV) et les ondes lentes théta sont progressivement remplacées par un delta irrégulier et intermittent. Au stade 2, les rythmes deviennent plus lents (6-9 cfs), se fragmentent, et l'activité delta à faible voltage apparaît pratiquement continue.

C) Niveaux 1 et 0.

Cliniquement, il s'agit d'un coma profond pratiquement aréactif. Les ondes delta de 2-3 cfs tendent à se régulariser et se mêlent à des artéfacts de pulsation ou d'E.C.G. Quelques rythmes rapides intermittents, très peu voltés (moins de 5 uV) persistent au moins sur quelques dérivations. Le stade 0 correspond à un tracé d'E.C.G. nul où se marquent seulement les accidents électro-cardiographiques.

La figure XVII montre :
- qu'à la 6e heure, quatre animaux sur huit ont un tracé altéré (stade 3 : 3 cas, stade 2 : 1 cas) ;
- qu'à la 8e heure, six animaux sur sept ont un tracé anormal (stade 3 : 5 cas, stade 2 : 1 cas) ;
- qu'à la 12e heure, le tracé est toujours altéré (stade 3 : 2 cas, stade 2 : 3 cas, stade 1 : 2 cas) ;

e) Autopsie.

Dans tous les cas, existe une ascite modérée, teintée de sang, Hormis un hématome de paroi et des suffusions hémorragiques péripancréatiques, ainsi qu'autour de l'anastomose porto-cave, il n'a été constaté aucune hémorragie.

Le poids moyen du foie est de 571 g ; allant de 405 à 860 g. L'organe est mou, flaccide, à bord mince. Sa coloration est bigarrée, avec alternance de zones pâles, chamois ou grisâtres, de zones cyaniques violacées, de consistance plus ferme et de zones congestives remplies de sang à la coupe. La vésicule et la voie biliaire sont normales. A l'histologie, on observe selon les zones prélevées, trois types de lésions :
- zones de diffusion hémorragique, avec dislocation des travées (zones congestives)
- zones où les lobules ont conservé leur architecture, mais avec un diamètre très réduit. Les travées hépatocytaires sont tassées les unes contre les autres, le diamètre des sinusoïdes très

réduit. Les cellules hépatiques peuvent être vbien conservées ou déjà prendre un aspect laqué.
- des zones de nécrose totale (zones chamois) où persiste une architecture réticulinique plus ou moins bien conservés.

Les autres organes (reins, pancréas, rate) sont habituellement normaux. Dans quelques cas, on a pu noter au niveau du rein de petits infarctus sous-corticaux. Il n'y a pas de lésion pulmonaire ou cardiaque.

EVOLUTION ET RESULTATS DES TRANSPLANTATIONS AUXILIAIRES HETEROTOPIQUES DANS LES NECROSES AIGUES ISCHEMIQUES TOTALES DU FOIE

SURVIE.

Si on considère les transplants ayant bénéficié d'une revascularisation artérielle pure, la moyenne de survie globale est de 12 heures ($\pm$ 4,1) et, si on s'attache à la survie post-transplantation, la moyenne est de 3 heures 45 ($\pm$ 3,7). Pour les deux animaux ayant eu une artérialisation portale du greffon, la survie globale est de 13 heures et 7 heures, et la survie après transplantation est de 6 heures et 1 heure 30. Enfin, les animaux ayant subi une transplantation hétérotopique avec revascularisation artérielle et portale, ont eu une survie moyenne globale de 9 heures 45 ($\pm$ 2,4) et une survie moyenne après transplantation de 3 heures ($\pm$ 2,2).

Il n'existe aucune différence significative pour la survie entre les différents modes de transplantation hétérotopique.

REVEIL.

Sur les douze animaux ayant subi une transplantation hétérotopique, nous avons eu deux réveils cliniques complets, avec des animaux conscients réagissant bien aux stimulations. Les dix animaux restant n'ont pas présenté de vrai réveil et sont restés après la transplantation, dans un état de coma plus ou moins vigil.

ELECTROENCEPHALOGRAMME.

Les animaux ayant subi une transplantation hétérotopique ont été greffés entre la 6e et la 7e heure de dévascularisation

hépatique et dans l'ensemble, l'E.E.G., avant la greffe, était au stade IV. Le premier tracé E.E.G., après transplantation, est en moyenne inchangé par rapport à celui immédiatement antérieur à la greffe. Dans ces montages hétérotopiques, la durée de survie a été de 3 heures 10 en moyenne, avec un maximum de six heures et minimum de une heure. L'E.E.G. est ainsi au stade 0 en trois heures en moyenne. Il n'y a eu que deux véritables réveils cliniques pour des animaux ayant survécu respectivement quatre et deux heures. A part un cas (correspondant à l'un des réveils cliniques) où l'E.E.G. est passé du stade IV au stade V après la greffe (mais il ne vécut que deux heures), l'évolution électroencéphalographique se fait du stade V vers le stade 0 sur une courte période qui peut contenir les différents stades qu'on rencontre au cours de l'évolution spontanée, mais certains animaux peuvent passer du stade IV ou III au stade 0, sans intermédiaire.

L'AMMONIEMIE.

- Pour les animaux qui ont subi une revascularisation artérielle pure du foie, l'ammoniémie avant la transplantation est en moyenne de 240 γ /100 ml ($\pm$ 89).

- Pour ceux qui ont subi une artérialisation de la veine porte, l'ammoniémie avant est de 350 γ ($\pm$ 212) et de 2 heures 45 après l'intervention, elle n'est plus qu 'à 195 γ ($\pm$ 133)

- Pour la série d'homogreffes hétérotopiques, l'ammoniémie avant l'intervention est en moyenne de 300 γ ($\pm$ 72), tandis que trois heures après la transplantation, elle n'est plus qu'à 160 γ ($\pm$ 67).

Ainsi, on peut voir qu'il n'existe pas de différence significative entre la chute de l'ammoniémie post-opératoire entre les transplants artériels purs et les transplants avec artérialisation portale ($0,475 < p < 0,45$), de même qu'entre les foies avec artérialisation portale et les transplantations hétérotopiques vraies ($0,30 < p < 0,25$). Par contre, il existe une différence hautement significative pour la chute de l'ammoniémie post-opératoire, entre les transplants artériels purs et les hétérotopiques vraies ($0,0025 < p < 0,0005$) (Fig. XIX).

L'AZOTEMIE.

Alors que l'azotémie moyenne de tous les animaux utilisés avant toute intervention est de 0,24 g/l (± 0,01) et que l'azotémie moyenne avant la transplantation quel que soit son mode, était de 0,16 g/l (± 0,05), les animaux qui ont subi une transplantation avec foie artériel pur, présentaient après la greffe une urée à 0,20 g/l (± 0,024), ce qui constitue une augmentation très significative entre les deux valeurs de l'azotémie ($p < 0,0005$).

Pour les animaux qui ont subi une artérialisation portale, l'azotémie après la transplantation, était de 0,18 g/l (± 0) et la différence entre l'azotémie pré et post transplantation n'est pratiquement pas significative ($0,30 < P < 0,25$). Quant aux animaux ayant subi une transplantation hétérotopique totale, l'azotémie après transplantation, est de 0,20 g/l (± 0,02) et l'augmentation de l'azotémie, après la transplantation, est très significative ($P < 0,0005$) (Fig. XX).

Enfin, la comparaison des différentes séries entre elles, montre une différence significative entre les artérialisations portales et les transplantations de foie artériels purs ($0,10 < p < 0,05$) et entre les artérialisations portales et les transplantations hétérotopiques totales ($0,025 < p < 0,0125$).

BILIRUBINE.

Alors que la bilirubinémie totale de ces animaux était avant l'intervention de 4,5 (± 1 mg/l), elle augmente progressivement après la désartérialisation pour atteindre 8,2 (± 2,1 mg/l) à la 6e heure immédiatement avant la transplantation. Cette ascension se poursuit, jusqu'à la 10e heure la bilirubinémie moyenne est de 11,1 (± 3,2 mg/l). Cette évolution moyenne est tout à fait superposable à chacun des trois types de transplantations hétérotopiques utilisées, et il n'existe pas de différence significative entre ces trois séries (Fig. XXI).

TRANSAMINASES.

Dans les trois modèles de transplantation hétérotopique, les transaminases augmentent régulièrement tout au long de l'évolution et ne sont pas du tout modifiées par la transplantation (fig. XXII).

CRASE SANGUINE.

L'état de la crase sanguine dix heures après la dévascularisation, soit en moyenne quatre heures après la transplantation, en ayant reporté les taux de base à 100 p. cent, se présente de la façon suivante :

	Transplantés	Animaux témoins
- Fibrinogène	45 p.cent (± 21,3) p < 0,005	100 p.cent
- Plaquettes	51 p.cent (± 18,4) 0,15 < p < 0,10	60 p.cent (± 37,6)
- V	40 p.cent (± 20,7) p < 0,0005	81 p.cent (± 36,3)
- VII + X	33 p?cent (± 18,9) 0,01 < p < 0,0125	42 p.cent (± 2,8)
- II	36 p.cent (± 8,3) p < 0,0005	70 p.cent (± 6,7)

Sur les douze animaux ayant subi une transplantation hétérotopique, laissant le foie nécrosé en place, quelque soit le mode de rétablissement de la vascularisation hépatique ; sept sont morts d'hémorragie, les cinq autres n'ont pratiquement pas saigné dans la phase post-opératoire.

Chez tous ces animaux, le test à l'Ethanol, à la recherche d'une coagulation intravasculaire, a toujours été négatif. Un animal (nº 118) a présenté une fibrinolyse qui a été diagnostiquée par un raccourcissement important du temps de lyse du caillot des englobulines (2 heures alors que le temps normal chez le porc est supérieur à 24 heures). L'administration de 4 millions d'unités d'Iniprol a normalisé cet examen pendant l'intervention, et l'animal qui a été fermé sec, est mort une heure et demi plus tard avec un abondant hémopéritoine. Sur les sept animaux morts d'hémorragie : quatre ont présenté une défibrination majeure (fibrinogène < 0,5 g/l) expliquant l'hémorragie mais sans signe de fibrinolyse massive entraînant une lyse du caillot de sang total, ni coagulation intravasculaire disséminée ; chez les trois autres, les prélèvements ont parfois été insuffisants empêchant d'affirmer à coup sûr la défibrination.

AUTOPSIE.

Que les animaux soient morts d'hémorragie ou non, une seule fois, il existait un suintement au niveau d'une anastomose qui puisse expliquer l'hémorragie. Dans les sept autres cas, l'hémopéritoine n'avait pas de cause chirurgicale décelable. Chez les cinq autres animaux, morts par arrêt cardio-respiratoire, la vérification nécropsique n'a pas permis de retrouver d'étiologie du décès. Dans tous les cas, sauf un, le foie était de couleur rose pratiquement normal, avec une consistance homogène à la palpation et à la coupe. Dans un cas, il existait un lobe droit très tendu ayant un aspect de Budd-Chiari.

A l'examen microscopique :

- le foie du receveur présente dans tous les cas, les lésions de nécroses ischémiques décrites dans la série témoin associant : des zones de diffusion hémorragique, des zones où les travées hépatocytaires sont tassées avec diminution du diamètre des sinusoïdes et des zones de nécrose totale où seule est parfois retrouvée la trame réticulinique.

- le foie transplanté présente histologiquement, un aspect subnormal correspondant à son apparence macroscopique dans la plupart des cas. Au sein d'une trame conservée, on observe donc congestion sinusoïdale centro-lobulaire, avec parfois une discrète cytolyse centrolobulaire. Dans tous les cas, l'architecture hépatique est conservée.

TRANSPLANTATION ORTHOTOPIQUE

18 ANIMAUX

Clampage aortique	29 minutes
Ischémie veineuse	62 minutes
Ischémie artérielle	100 minutes

TRANSPLANTATIONS

	Hétérotopiques Auxiliaires	Orthotopiques	
Réveil clinique et E.E.G.	2	14	
Pas de réveil	10	4	(2 chocs irréversibles (2 phases anhépatique 8 h.
TOTAL	12	18	

EVOLUTION ET RESULTATS DES TRANSPLANTATIONS ORTHOTOPIQUES

En moyenne, le temps de clampage aortique a été de 29 minutes, l'ischémie veineuse du greffon de 62 minutes et l'ischémie artérielle de 100 minutes.

Survie

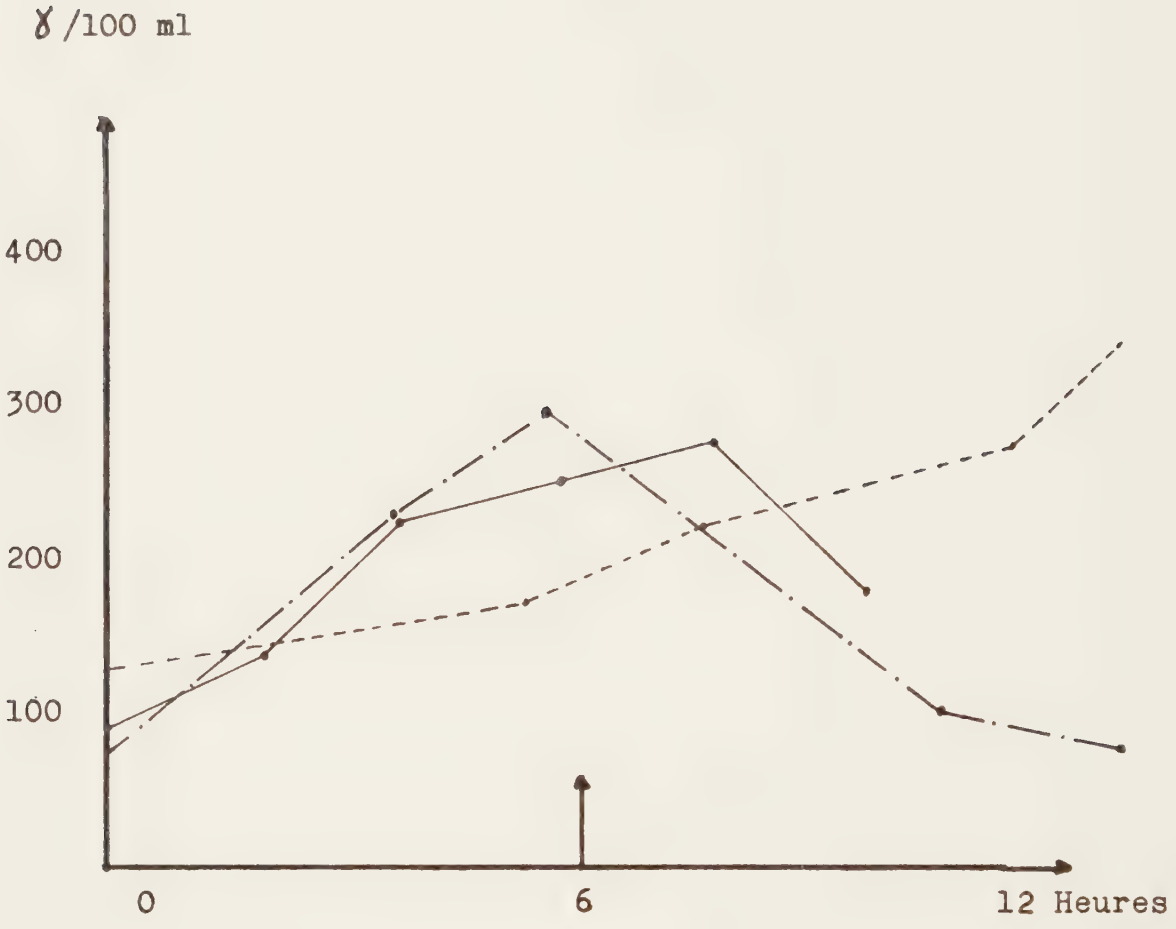
Sur 18 animaux ayant subi une transplantation hépatique orthotopique, la moyenne de survie est de 40 heures. 9 animaux n'ont pas reçu d'Iniprol leur survie moyenne est de 26 heures alors que la moyenne de survie des animaux ayant reçu de l'Iniprol est de 60 heures.

Réveil.

Sur les 18 animaux, il y a eu 14 véritables réveils cliniques complets, avec des animaux parfaitement conscients, réagissant bien aux stimulations. Sur les 4 animaux qui n'ont pas présentés de réveil, 2 sont décédés rapidement dans les suites immédiates de l'intervention dans un tableau de choc irréversible apparu dès l'intervention et non rattrapés par la réanimation. Les 2 autres sont morts après 24 et 48 heures de coma dépassé avec des fonctions hépatiques normales, mais ils avaient été transplantés après 8 heures de phase anhépatique et non pas 6 heures.

Electroencéphalogramme.

L'état de l'E.E.G. des animaux avant la greffe, soit six heures après la dévascularisation hépatique, est intermédiaire entre le stade III et le stade IV. L'ensemble du tracé est peu



AMMONIEMIE

——	Transplantations Hétérotopiques	12 cas
----	Animaux non traités	15 cas
—·—	Transplantations Orthotopiques	18 cas

Figure XIX

ample et riche en bouffées d'ondes lentes théta.

Immédiatement après la greffe, dans l'ensemble, l'E.E.G. est au stade III. Une heure plus tard, l'E.E.G. pour l'ensemble, est au stade III et à la 4e heure après la greffe, l'E.E.G. des survivants est en moyenne entre le stade II et III.

Pour les animaux qui ont survécu plus de 24 heures, on peut constater que le retour à un tracé E.E.G. normal n'est pas immédiat. Pendant près de 24 heures, l'évolution se fait par phases successives où coexistent les stades II, III et IV, avec une normalisation très tardive. Pour les deux porcs transplantés après 8 heures de phase anhépatiques, l'E.E.G. au début de la transplantation est au stade II. En fin d'intervention il n'y a aucune amélioration de l'E.E.G. qui reste entre les stades II et I pendant toute la survie.

L'ammoniémie (Fig. XIX)

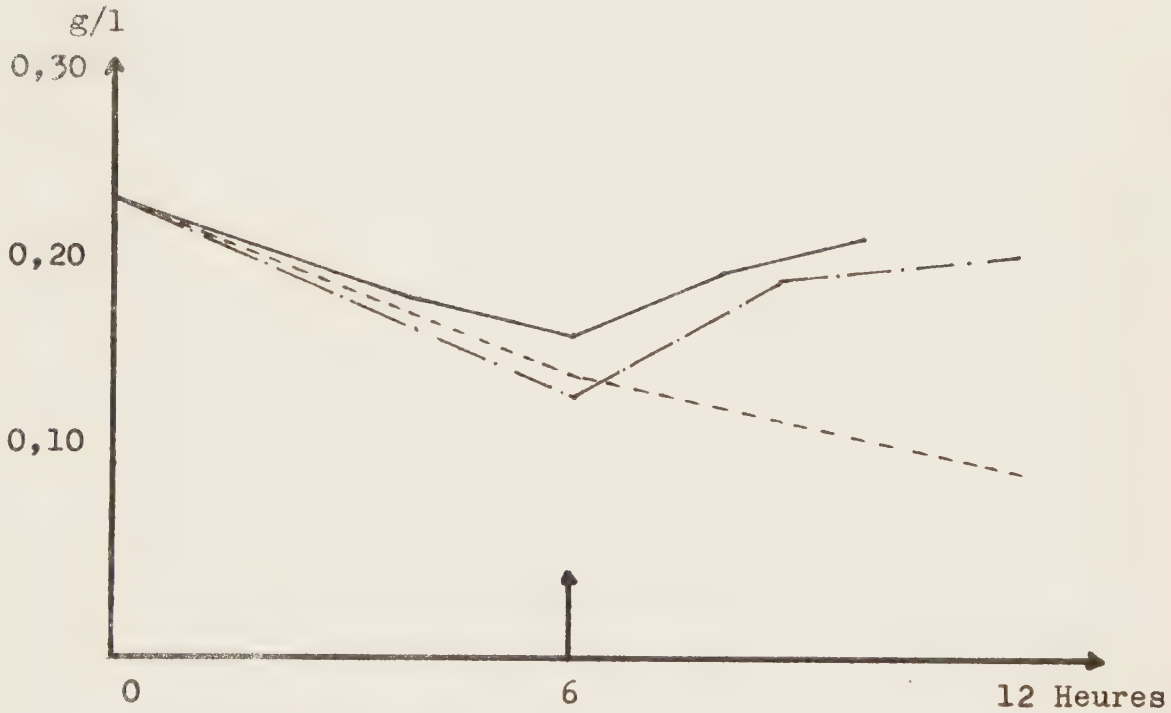
A l'origine, l'ammoniémie est à 73 ($\pm$ II γ /100 ml). Immédiatement avant la transplantation, soit six heures après la dévascularisation, l'ammoniémie est à 300 ($\pm$ 66 γ p. 66 ml.). En fin de transplantation, on trouve un taux de 200 ($\pm$ 62 γ p. 100 ml.). Deux heures plus tard à 105 ($\pm$ 27 γ p. 100 ml). Enfin cinq heures après la transplantation 75 ($\pm$ 7 γ).

L'azotémie (Fig. XX).

L'azotémie habituelle chez nos animaux était de 0,24 ($\pm$ 0,02 g/l). Immédiatement avant la greffe, c'est-à-dire six heures après dévascularisation hépatique, elle est de 0,17 ($\pm$ 0,02 g/l). Trois heures après la transplantation, elle est à 0,20 ($\pm$ 0,04 g/l) et à la 6e heure post-opératoire, elle atteint 0,21 ($\pm$ 0,04 g/l).

Bilirubinémie (Fig. XXI).

La bilirubinémie présente une courbe progressivement croissante de 3,2 ($\pm$ 2,8 mg/l) avant la dévascularisation à 12 ($\pm$ 0,8 mg/l) six heures plus tard juste avant la transplantation, six heures après celles-ci, elle atteint 30 (+ 3,3 mg/l). Chez les cinq animaux qui ont vécu plus de 24 heures la bilirubinémie reste stable entre 32 et 35 mg/l. Elle a atteint 41 mg/l chez l'un des survivants au 8e jour.



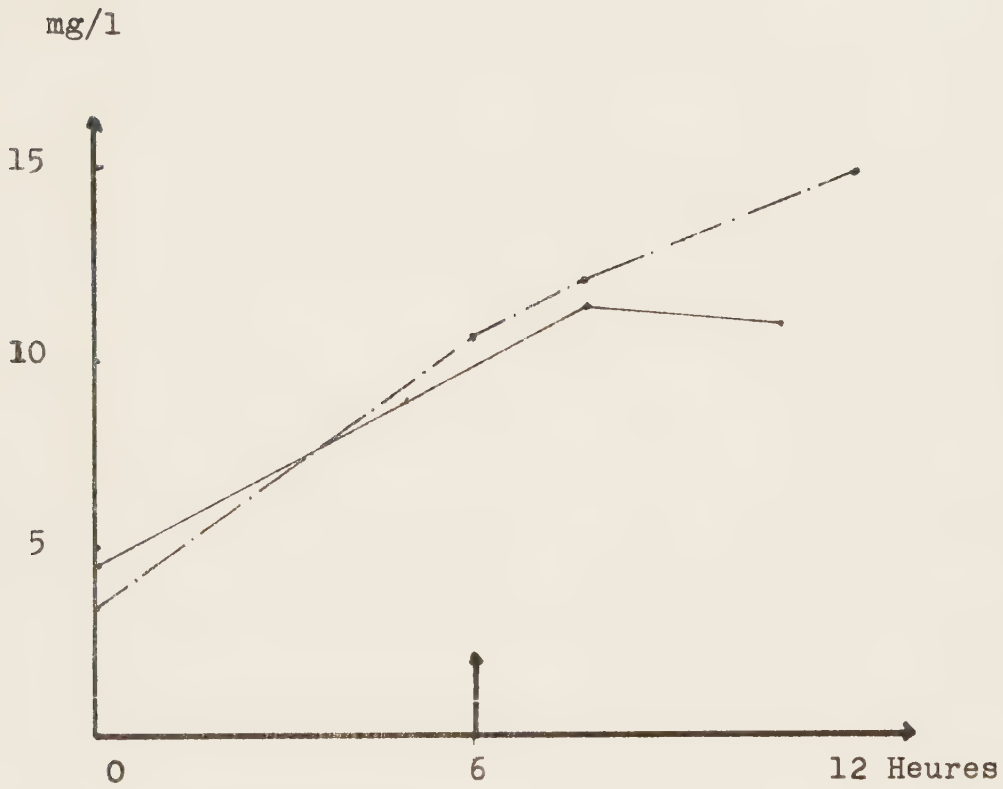
AZOTEMIE

—— Transplantations Hétérotopiques 12 cas

----- Animaux témoins 15 cas

—·— Transplantations Orthotopiques 18 cas

Figure XX



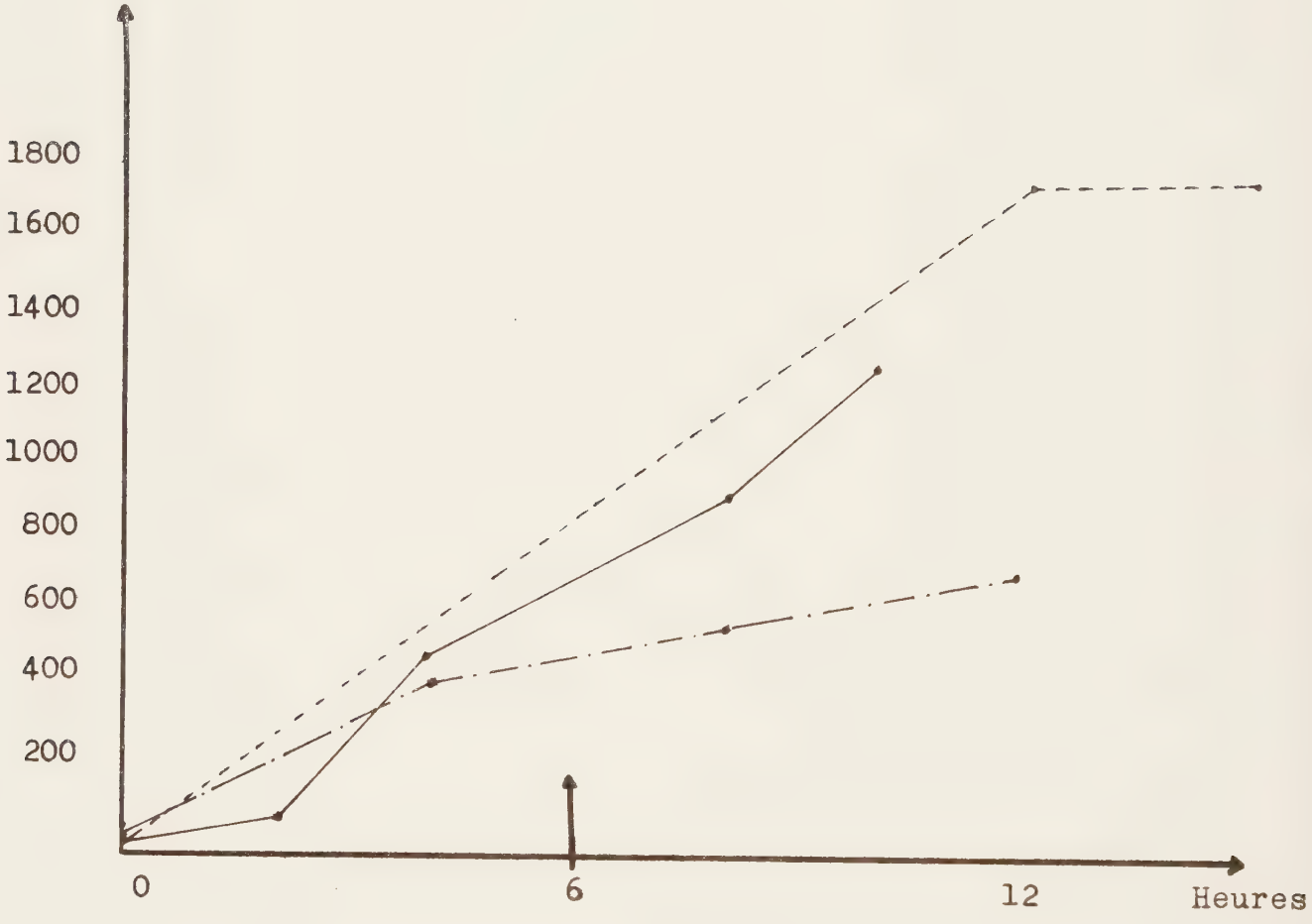
BILIRUBINEMIE

—— Transplantations Hétérotopiques 12 cas

—·— Transplantations Orthotopiques 18 cas

Figure XXI

U. FRANKEL



S.G.O.T.

——— Transplantations Hétérotopiques 12 cas

----- Animaux Témoins 15 cas

—·— Transplantations Orthotopiques 18 cas

Figure XXII

Transaminases (Fig. XXII).

Dans les 24 premières heures de l'évolution, les transaminases vont augmenter progressivement. Avant la désartérialisation : S.G.O.T. T71 (± 17 U.F.).
S.G.P.T. 30 (± 3). Immédiatement ayant la greffe :
S.G.O.T. 448 (± 56), S.G.P.T. 50 (± 6). A la fin de la transplantation : S.G.O.T. 648 (± 42), S.G.P.T. 84 (± 5). A la 6e heure post-transplantation : S.G.O.T. 765 (± 35), S.G.P.T. 97 (± 4).

Pour ce qui est des trois animaux qui ont survécu plus de quatre jours, les transaminases, après avoir présenté un maximum vers le 24e heure (800 U.F.) sont descendues lentement, mais régulièrement, jusqu'à atteindre 480 U.F. dans l'un des cas, au 5e jour.

Crase sanguine.

Sur les 18 animaux ayant subi une transplantation orthotopique du foie après nécrose ischémique aiguë, nous avons rencontré 6 hémorragies parmi les neuf opérés n'ayant pas reçu d'Iniprol, mais aucune hémorragie chez les neuf ayant reçu ce traitement. D'une façon globale, les facteurs de la coagulation évoluent de la façon suivante quatre heures après la transplantation soit 10 heures après la nécrose hépatique, le taux de départ étant rapporté à 100 :

	Transplantés	Témoins
- Fibrinogène	53 p.cent ± 13,3	100 p. cent
- Plaquettes	72 p.cent ± 23,5	60 p. cent ± 37,6
- Facteur VII + X	38 p.cent ± 20,8	42 p.cent ± 2, 8
- Facteur V	42 p.cent ± 15,1	81 p.cent ± 36,3
- Facteur II	44 p.cent ± 9,1	70 p.cent ± 6,7

L'étude analytique chez les neuf animaux n'ayant pas reçu d'Iniprol montre :
- une diminution constante du fibrinogène
- un nombre de plaquettes inchangé 6 fois, diminué 3 fois.
- une diminution progressive des facteurs du complexe prothrombinique avec une remontée secondaire chez un animal ayant vécu 8 jours.
- un allongement du temps de thrombine

Figure XXIII

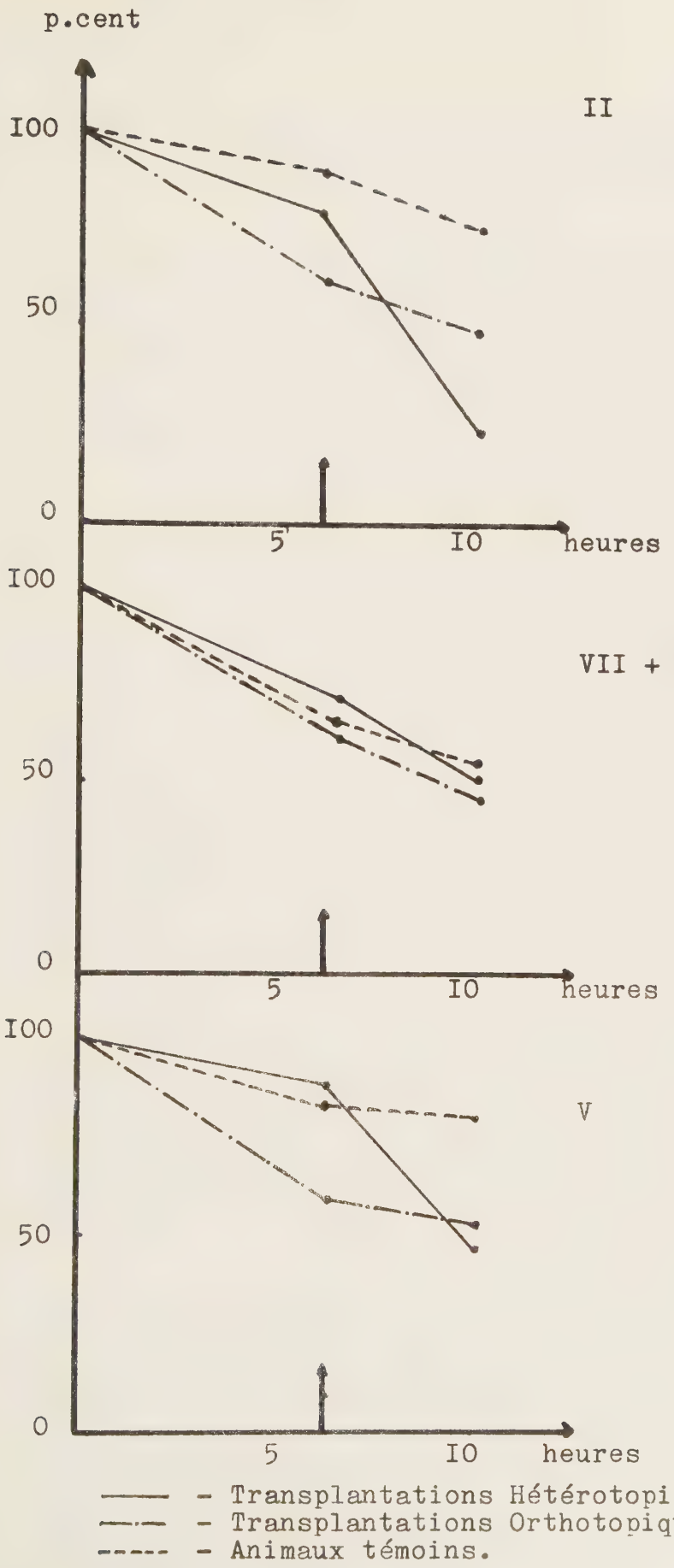

p.cent
II
100
50
0
5
10
heures
100
VII + X
50
0
5
10
heures
100
V
50
0
5
10
heures
——— - Transplantations Hétérotopiques
—·— - Transplantations Orthotopiques
----- - Animaux témoins.

Figure XXIV

- un raccourcissement important du temps de lyse du caillots des euglobulines (2 heures) dans deux cas ce qui témoignent chez le porc d'une fibrinolyse aiguë.

Les modifications du fibrinogène, des plaquettes et des facteurs du complexe prothrombinique sont indépendantes de la présence ou de l'absence d'un syndrome hémorragique. Chez les neuf animaux traités à l'Iniprol à partir du déclampage aortique, le fibrinogène diminue peu, les plaquettes sont diminuées dans trois cas sur cinq. Dans tous les cas, il y a une diminution progressive des facteurs du complexe prothrombinique, avec une remontée secondaire chez quatre animaux.

Autopsie.

Chez tous les animaux, on découvre un liquide ascitique abondant (200 à 800 ml) qu'on a déjà pu constater lors de la greffe, soit six heures après la première intervention. Parfois, cette ascite est claire (porcs nº 131, 151, 152, 153, 156, 161). Dans les autres cas, au contraire, l'hémopéritoine est prédominant allant de 300 ml à 1100 ml. Le foie est dans l'ensemble satisfaisant, de coloration subnormal, parfois un peu tâcheté de zones pâles sur le lobe droit, de consistance ferme et homogène. Les autres organes ne présentent pas d'anomalie majeure ; toutefois, parmi les cinq derniers animaux, nous avons trouvé une fréquence anormalement élevée de pneumonie (épidémie de porcherie ?).

L'examen histologique a montré des foies diversement altérés, mais toujours assez peu, allant du foie parfaitement normal (porc nº 149) à la congestion sinusoïdale à prédominance centrolobulaire, avec parfois une discrète dislocation des travées hépatocytaires, c'est-à-dire dans l'ensemble des foies ayant peu souffert, hormis le nº 131 où l'autopsie faite plus de 18 heures après la mort, montrait déjà une lyse post-mortem importante, avec une pollution microbienne.

Malgré certains aspects hétérogènes des reins à l'examen macroscopique, l'étude histologique n'a montré aucune zone infarcie, ni altération corticale ou tubulaire, excepté sur un animal (nº 161) qui est décédé au 4e jour de rupture vésicale : malgré les mictions par regorgement, la distension vésicale croissante a été à l'origine d'une rupture intrapéritonéale de vessie. Parmi tous les animaux ayant présenté une paraplégie imputable au clampage aortique, c'est le seul accident de ce type. Les reins présentaient une distension cavitaire, avec des aspects d'infarctus corticaux blanchâtres qui sont plus sûrement en rapport avec le clampage aortique.

CAUSES DE LA MORT

	Auxiliaire Hétérotopique	Orthotopique sans Iniprol	Orthotopique avec Iniprol
Hémorragies	7	6	0
Choc irréversible	0	2	3 (hypothermie ascite aiguë)
Rejet	0	1	1
Pneumonie	0	0	2
Rupture vésicale	0	0	1
Arrêt cardio-respiratoire	5	0	2
TOTAL	12	9	9

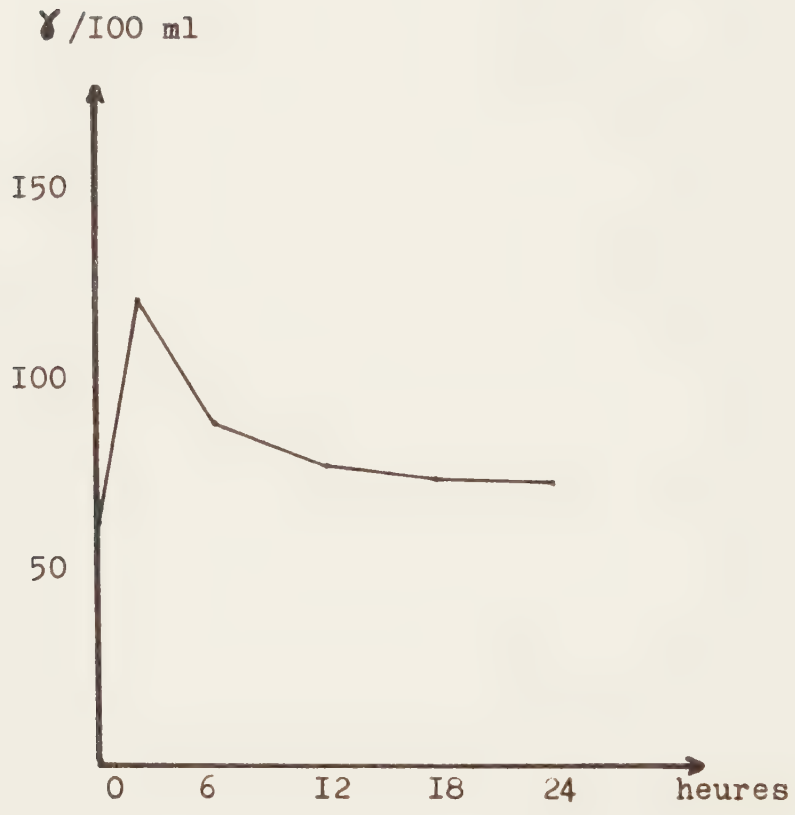


Figure XXVII - GREFFES DE NECROSE
AMMONIEMIE

EVOLUTION ET RESULTATS DES GREFFES DE NECROSE

SURVIE.

Sept animaux ont subi la transplantation d'un foie nécrosé. La survie comprise entre 5 et 36 heures a été une moyenne de 17 heures. Tous les animaux se sont réveillés normalement de l'anesthésie après la transplantation et sont restés parfaitement conscient pendant la période post-opératoire immédiate de 5 heures environ.

ELECTROENCEPHALOGRAMME.

Tous les tracés sont tout à fait superposables dans leur stade comme dans leur évolution. Pendant les quatre heures qui suivent la greffe, l'E.E.G. est normal au stade V, avec toutefois, l'apparition de bouffées delta monomorphes parfois pointues, survenant dans les régions antérieures. De la 5e à la 10e heure, le tracé s'altère, avec l'alternance de séquences quasi normales de stade V et de séquences de tracé stade II ou I, très perturbés ; l'ensemble évoluant sur un mode de fluctuation non systématisé. Sur ce tracé apparaissent pendant quelques secondes, des zones d'activité paroxystique équivalent à des crises infracliniques. A partir de la 12e heure, les tracés sont très altérés, évoluant entre les stades II ou I, sans aucune réactivité des animaux.

L'AMMONIEMIE.

L'ammoniémie qui était en moyenne à 65 γ /100 ml chez le receveur avant la transplantation, atteint 120 γ /100 ml à la 2e heure post-transplantation, puis va diminuer régulièrement pour revenir à 80 γ /100 ml à la 12e heure environ.

L'AZOTEMIE.

L'azotémie qui était normale avant la transplantation (0,24 g/l) va augmenter régulièrement dans les suites opératoires atteignant 0,28 g/l six heures après la greffe et 0,30 g/l à la 18e heure.

La BILIRUBINEMIE.

Elle subit une ascension régulière de la normale en pré-opératoire (4 mg/l), atteint 18 mg/l à la 6e heure et, à la 18e heure post-opératoire, 33 mg/l (Fig. 29).

TRANSAMINASES.

Les S.G.O.T. et les S.G.P.T. subissent une augmentation régulière. De 45 U. Frankel en pré-opératoire, les S.G.O.T. atteignent près de 400 U.F. à la 5e heure et 800 U.F. à la 18e heure. L'évolution est superposable pour les S.G.P.T. qui vont monter jusqu'à 95 U.F. (Fig. XXX).

CRASE SANGUINE.

Chez les sept animaux ayant subi une transplantation hétérotopique de foie nécrosé la crase sanguine subit peu de variation. En effet le nombre des plaquettes reste stable, les facteurs du complexe prothrombinique V, VII + X, II subissent de légères diminutions sans valeur significative. Les tests à l'Ethanol ainsi que les tests de Von Kaulla ont toujours été négatifs lorsqu'ils ont été pratiqués, témoignant de l'absence de coagulopathie de consommation et de fibrinolyse.

Le fibrinogène reste stable jusqu'à la 6e heure 2,5 g/l puis présente une augmentation progressive et régulière atteignant 3,3 g/l à la 12e heure et 4,3 g/l à la 18e heure.

AUTOPSIE.

La vérification de ces animaux a permis de constater l'existence constante d'un épanchement serosanglant intra péritonéal de 200 à 800 ml dont l'hématocrite était toujours inférieur à 5 % et dont la culture était négative comme toutes les

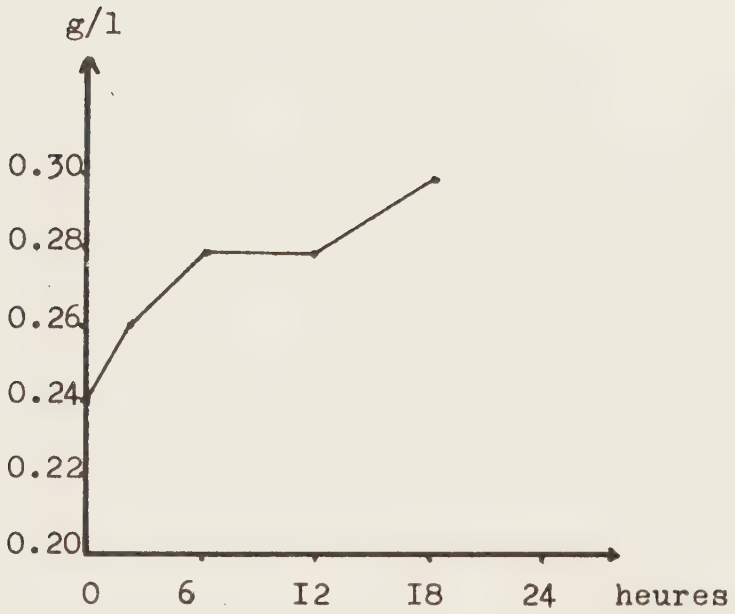


Figure XXVIII - GREFFES DE NECROSE
AZOTEMIE

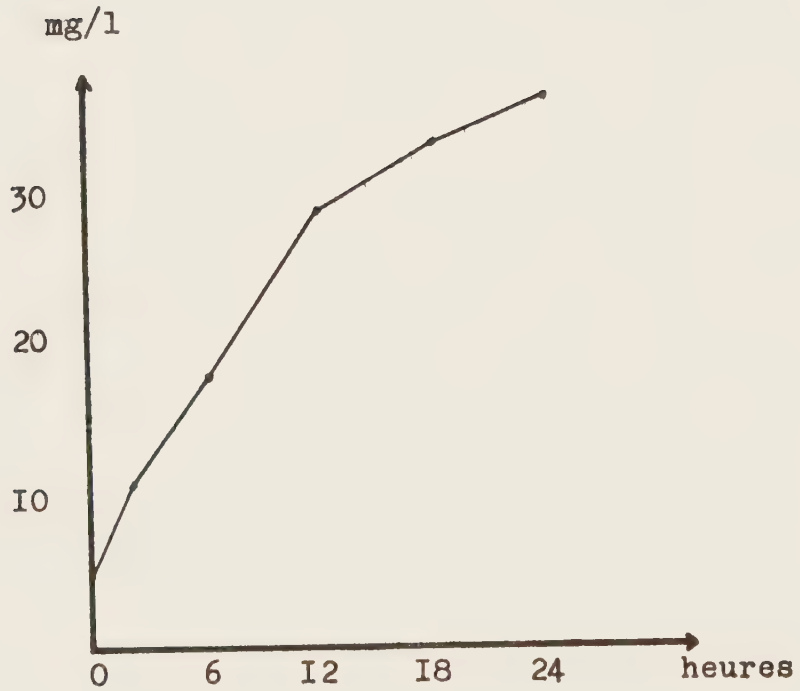


Figure XXIX - GREFFE DE NECROSE
BILIRUBINEMIE

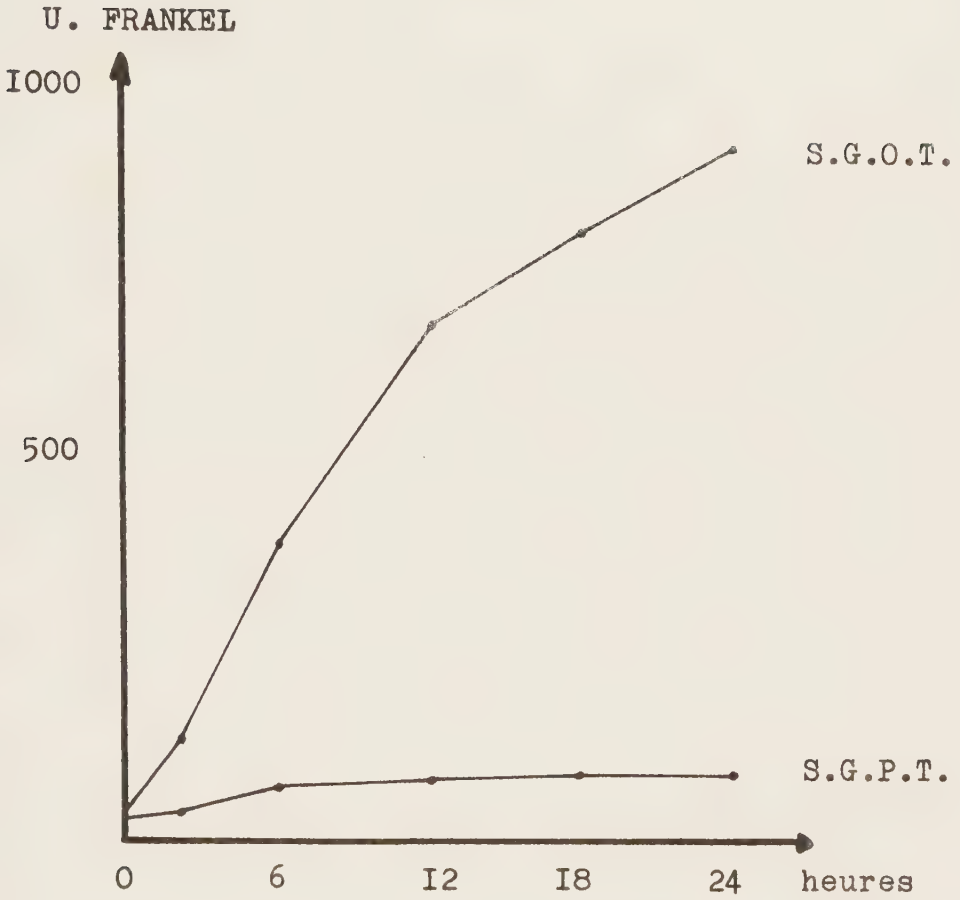


Figure XXX - GREFFES DE NECROSE
TRANSAMINASES

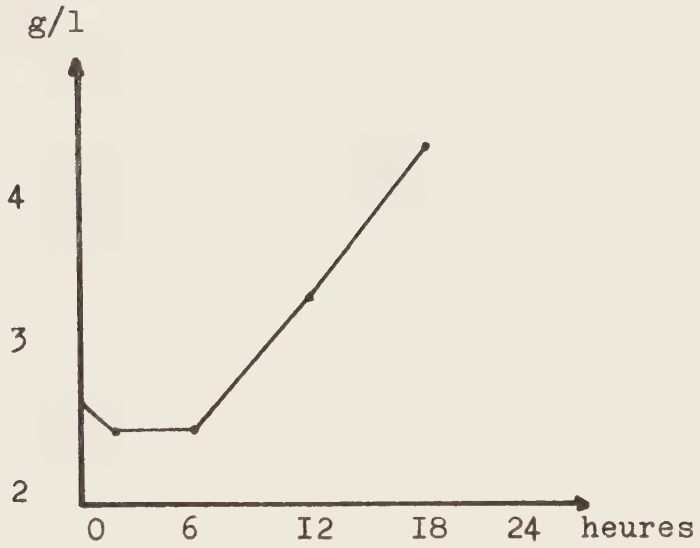


Figure XXXI - GREFFES DE NECROSE FIBRINOGENE

hémocultures pratiquées au cours de chacune de ces transplantations. Le greffon est violacé, noirâtre, mou, la veine cave inférieure présentait à deux reprises un thrombus partiel n'empêchant pas une circulation. Le foie propre est de coloration normale de constance homogène.

HISTOLOGIE.

Le foie greffé présente l'aspect habituel des foies nécrosés, avec une destruction hépatocytaire diffuse où seule persiste la trame réticulinique, avec quelques travées hépatocytaires tassées les unes contre les autres.

Le foie du receveur, a une structure subnormale à l'examen histologique, avec des lobules hépatiques conservés. Au sein des travées hépatocytaires, on rencontre par endroits des infiltrats inflammatoires assez modérés.

C O M M E N T A I R E S

LA PRODUCTION DU COMA

Le modèle expérimental idéal (qui reste encore à trouver) est un protocole qui permet d'associer : une insuffisance hépato-cellulaire aiguë comateuse dont la réversibilité peut être prédéterminée pour tester divers moyens thérapeutiques. Le coma hépatique résulte habituellement de l'association d'une insuffisance hépato-cellulaire et d'un facteur toxique directement lié à la nécrose parenchymateuse.

Différentes méthodes de création de coma hépatique ont été proposées :

- toxique par le Tétrachlorure de Carbone, mais les lésions sont autant rénales et cérébrales qu'hépatiques et les altérations ne sont pas assez électives d'un organe pour pouvoir utiliser le CCl4 comme agent d'insuffisance hépato-cellulaire pure.
- l'insuffisance hépatocellulaire selon le modèle proposé par KUSTER (48), avec la Diméthylnitrosamine, est d'évolution très rapide. Dans les tentatives que nous avons faites, les animaux ont présenté une nécrose hépatique, mais sont morts brusquement sans présenter d'épisode de coma.
- Les hépatectomies totales (33) ont l'inconvénient de s'éloigner, de principe, du cas humain car le foie a totalement disparu et il est impossible d'apprécier les effets directs sur l'organisme de la nécrose hépatique.

En nous inspirant des travaux de RAPPAPORT (71) et de MATTSON et TURCOTTE (57) que nous avons transposé aux porcs et modifiés pour obtenir une technique en un temps, nous avons obtenu de façon constante et reproductible dans ses caractéristiques cliniques, biologiques et électroencéphalographiques, un coma hépatique d'origine ischémique. La critique qu'on peut adresser à ce modèle expérimental, est que la nécrose hépatique est totale, différant ainsi de la plupart des nécroses hépatiques virales ou toxiques (hormis l'halothane) chez l'homme. Ces lésions sont totales et irréversibles et ne laissent aucun espoir de régénération hépatique spontanée. Cependant, chez l'homme, les nécroses secondaires à une hépatite virale fulminante, égales ou supérieures à 80 p. cent, évoluent vers la mort malgré les méthodes clas-

siques ou de réanimation plus modernes. Les malades soumis avec bonheur aux exsanguinotransfusions, même répétées, voire aux circulations croisées, ne présentent pas toujours de régénération hépatique malgré des survies prolongées pouvant atteindre deux mois et demi. A la vérification, le foie présentait une nécrose massive sans aucun signe de régénération (4).

Le moyen d'avoir une ischémie hépatique variable serait peut être d'associer à une anastomose porto-cave, une compression progressive et modifiable de l'artère hépatique par un ballonet comme l'a proposé SLAPAK.

Mise à part l'hépatectomie totale, tous les protocoles associent à des dégrés divers, les effets de l'insuffisance hépati-cellulaire et de la nécrose hépatique. Notre protocole associe ces deux éléments à leur stade maximum comme dans certaines hépatites virales fulminantes, et peut donc être considéré comme valable.

CAUSES DES ECHECS DE LA TRANSPLANTATION AUXILIAIRE.

Elles sont principalement de deux ordres : techniques et toxiques. En effet, on peut pratiquement éliminer les échecs dûs à la compétition fonctionnelle entre le greffon et le foie de l'hôte, compétition qui est habituelle en transplantation auxiliaire (17, 24). En effet, dans notre protocole, le foie du receveur est totalement nécrosé et n'a plus aucune fonction.

Les difficultés techniques sont de différents ordres : hémodynamiques car le greffon ne doit pas comprimer ses anastomoses, ni les couder, ce qui implique de trouver une position idéale ; la plus favorable est que le greffon repose sur le dome et que le hile regarde vers la paroi abdominale antérieure. Il faut que l'influx portal et le drainage veineux sus-hépatique soient parfaits. Malgré sa simplicité apparente, cette technique est souvent difficile. La mise en place dans l'abdomen d'un organe supplémentaire, en général volumineux, est un facteur d'hyperpression intra-abdominale dans la période post-opératoire et de gêne respiratoire, en particulier si le greffon a été placé dans l'hypocondre gauche.

Les causes toxiques sont dues à la nécrose hépatique du foie du receveur qui reste en place. Le rôle du greffon est alors triple. Il épure les produits reconnus jusqu'à présent comme responsables ou témoins du coma hépatique par insuffisance hépato-cellulaire aiguë totale : ammoniaque, bilirubine, sels biliaire...

Le greffon remplit bien son rôle puisque l'ammoniémie est épurée de façon satisfaisante. Il assure la synthèse des facteurs de coagulation. La survenue d'une défibrination n'implique pas un mauvais fonctionnement du greffon car la production du fibrinogène peut être normale et, celui-ci consommé dans la circulation générale par fibrinolyse ou C.I.V.D. Quant aux produits de dégradation cellulaire du foie nécrosé qui seraient à l'origine de l'encéphalopathie, on ne connaît absolument pas leur métabolisme. Ils peuvent aussi bien être éliminés au niveau des reins que des poumons, qu'au niveau du foie que l'on a greffé. Quoiqu'il en soit, le relarguage permanent de ces protéines toxiques dans la circulation, est toujours trop important pour qu'elles puissent être éliminées de façon satisfaisante. Parmi ces amines agressives, on connaît les Phénols non conjugués (61), l'Acétoïne et le 2-3 Butylène-Glycol (87, 97).

On peut trouver une confirmation de cette hypothèse dans l'opération témoin de greffe d'un foie nécrosé hétérotopique chez un receveur sain, c'est à dire en l'absence de toute insuffisance hépatocellulaire. Les sept animaux qui ont subi cette opération sont morts avant la 36ème heure et après avoir présenté une encéphalopathie avec des troubles de la conscience majeurs, évoluant progressivement sur un mode fluctuant.

LES TRANSPLANTATIONS ORTHOTOPIQUES.

Les conditions du succès :

Elles sont le fait de la technique opératoire et de la réanimation.

Le clampage aortique total au ras des piliers du diaphragme permet d'éviter la séquestration splanchnique sous tension et ses conséquences mécaniques et métaboliques (acidose majeure, hyperkaliémie, accumulation de substances nocives libérées dans la circulation générale lors du déclampage portal). En outre, il protège les reins de la stase veineuse pendant le clampage cave. Pour ces deux raisons, il diminue le collapsus lors du clampage Tous ces avantages doivent être nuancés par le risque de paraplégie par insuffisance vasculaire médullaire que nous avons rencontrée dix fois sur onze animaux survivants. Elle fut la cause de la mort, une fois par rétention vésicale complète et une rupture intra-péritonéale de vessie. C'est pourquoi actuellement, nous nous contentons d'un clampage mésentérique supérieur et d'un clampage aortique sous-rénal qui n'entraîne pas de paraplégie.

Malgré tout, le bénéfice sur le secteur splanchnique que peut apporter le clampage aortique, le clampage portal doit être le plus court possible pour diminuer au maximum l'ischémie du greffon, mais aussi l'ischémie du grêle de l'animal, ainsi que le clampage cave supra-hépatique qui exclue la moitié inférieure du corps.

La manipulation des anses grêles et des mésos doit être aussi douce que possible et il faut éviter si possible toute extériorisation intestinale pendant l'intervention chez ces animaux dont les conditions hémodynamiques sont très précaires.

La correction des troubles métaboliques pendant l'intervention est un facteur fondamental du succès, en particulier le maintien d'un pH satisfaisant qui peut nécessiter la perfusion d'une quantité très importante de sérum bicarbonaté (jusqu'à 800 ml de sérum bicarbonaté à 14 p. mille pour un animal de 25 kilos).

La prévention des troubles hémorragiques est un souci majeur dans cette chirurgie. Etant donné l'absence de syndrome hémorragique chez les neuf derniers animaux, l'Iniprol semble bien avoir eu un effet bénéfique. Son action antifibrinolytique bien connue, ainsi que la mise en évidence d'une activité fibrinolytique anormale suggèrent donc qu'une fibrinolyse est responsable des accidents hémorragiques. La diminution moins importante du fibrinogène chez les animaux traités (65 p. au lieu de 53 p. cent chez les animaux non traités) serait également en faveur de cette hypothèse, mais il faudrait avoir davantage de cas d'animaux non traités, étudiés sur le plan de la fibrinolyse pure (lyse du caillot des euglobulines) pour en tirer des conclusions définitives. La mise en évidence d'une fibrinolyse apparaissant peu après le déclampage, a permis de codifier une prévention efficace de celle-ci par l'Iniprol en injections répétées (100.000 U. par kilos, toutes les deux heures après le déclampage.

La diminution du fibrinogène est constante dans les transplantations hétérotopiques après nécrose ischémique aiguë. Toutefois, il existe une différence significative ($P < 0,0005$) entre la diminution dans les hétérotopiques et dans les orthotopiques. Le fibrinogène étant moins diminué dans ces dernières.

La diminution des plaquettes est d'interprétation difficile. Elle s'accompagne généralement d'un test à l'Ethanol négatif, ce qui, en principe, élimine la possibilité d'une coagulation

intravasculaire disséminée. Il est vraisemblable que les plaquettes sont trappées quelque part, et sûrement dans le greffon comme celà se constate habituellement dans les transplantations hépatiques. Cependant, les plaquettes sont plus diminuées encore dans les transplantations hétérotopiques et il existe une différence significative ($p < 0,0005$) entre ortho et hétérotopique. Dans ces dernières, on incrimine le trapping des plaquettes dans le greffon, mais on peut aussi penser que les produits de dégradation du foie nécrosé laissé en place, ont une action nocive sur les plaquettes ; l'agrégation plaquettaire qui est la forme habituelle de réaction des plaquettes lésées ne préjugent aucunement de la nature exacte de cette agression dans le cas présent.

L'allongement du temps de thrombine corrigé par l'addition de bleu de Toluidine permet de penser qu'il est lié à la présence d'Héparine ou d'une substance héparin-like. Comme l'allongement est important et qu'il apparaît après transplantation, il pourrait être lié à l'Héparine ajoutée au liquide de rinçage du foie au moment du prélèvement.

Les facteurs du complexe prothrombinique sont diminués de façon variable dans les transplantations hétérotopiques et orthotopiques. Il n'y a pas de différence significative entre les facteurs V et VII + X dans les différentes séries. Par contre, pour le facteur II, la diminution est plus importante dans les hétérotopiques et la différence avec les orthotopiques est significative ($p < 0,0005$).

Enfin, on ne s'explique pas clairement la diminution des facteurs du complexe prothrombinique dans les greffes de nécrose. Par contre, l'élévation secondaire du fibrinogène est peut être le témoin d'une réaction inflammatoire générale due à la présence de la masse hépatique nécrotique intra-abdominale.

LA LENTEUR DU REVEIL.

La période pour un réveil complet après une transplantation orthotopique est souvent très longue (jusqu'à 18 heures), mais ce dernier, une fois acquis, reste stable. Deux éléments principaux peuvent expliquer cette torpeur prolongée : il s'agit d'animaux très fatigués qui subissent dans un laps de temps très court, deux anesthésies générales, deux interventions chirurgicales majeures.

Ici, en plus de ses fonctions habituelles après transplan-

tation orthotopique, le greffon participe sûrement à l'épuration du stock circulant de produits de dégradation des protéines du foie nécrosé dont on a fait l'exérèse. Les manipulations de ce dernier, lors de l'hépatectomie contribue à envoyer dans la circulation, toutes ces amines toxiques. En outre, le métabolisme global d'un foie transplanté n'est pas toujours très bon immédiatement après la greffe et cela retarde d'autant la disparition de ces corps toxiques.

La brièveté de la survie

Une fois éliminée l'importante cause de mortalité immédiate que sont les hémorragies par troubles de la coagulation (fibrinolyse), plusieurs raisons peuvent être invoquées pour les décès précoces :

- la dénutrition car il n'est pas aisé de maintenir perfusé un animal au-delà de 24 heures, et la reprise d'une alimentation entérale pure à laquelle on fait confiance, n'est pas toujours parfaite.

- l'hypovolémie est un élément tout à fait plausible car bien que les animaux en cage puissent boire à satiété, cet apport liquidien n'est peut être pas suffisant pour compenser les diverses pertes, en particulier intra-abdominales par lymphorrée toujours abondante et qui apparaît dès l'intervention.

- l'infection, malgré les antibiotiques, reste une menace constante chez les porcs opérés. Une hypothèse n'a jamais été vérifiée, la septicémie à point de départ biliaire ou hépatique ou à point de départ urinaire (car il s'agit d'animaux paraplégiques) ; les hémocultures pratiquées ont été négatives. Par contre, les complications pulmonaires infectieuses sont fréquentes (4 cas), mais elles ne sont peut être pas directement responsables du décès.

- Enfin, l'insuffisance hépatique secondaire précoce peut être évoquée, qu'elle résulte d'une thrombose secondaire de l'artère hépatique ou qu'elle témoigne d'une crise de rejet.

Reste le problème du moment auquel il faut greffer ces animaux. Le délai du coma hépatique au bout duquel la thérapeutique est encore efficace pose le problème de la reversibilité des lésions encéphaliques. A l'heure actuelle sur 18 transplanta-

tions orthotopiques mis à part deux porcs qui sont morts sans réveil post opératoire, les 14 animaux transplantés entre la 6e et la 7e heure de la phase anhépatique se sont réveillés de façon nette aussi bien sur le plan électroencéphalographique que clinique. Par contre les deux animaux transplantés après 8 heures de phase anhépatique ont survécu en coma dépassé avec un foie fonctionnant parfaitement bien. Cette série n'est pas assez importante pour être formelle, mais on peut tout de même penser que les lésions encéphaliques du coma hépatique sont irréversibles au-delà de la 8e heure d'anhépatisme.

REVUE DE LA LITTERATURE

et

APPLICATIONS CLINIQUES

CLINIQUE.

L'assistance hépatique temporaire doit être assez complète pour permettre l'épuration totale des éléments toxiques normalement épurés par le foie, et la synthèse des différents facteurs de façon à corriger les modifications biologiques, mais aussi neurologiques (si la méthode est employée avant les dégats cérébraux irréversibles). Elle doit aussi durer assez longtemps pour permettre la régénération du foie à un niveau fonctionnellement suffisant (c'est à dire que ces méthodes s'adressent à des malades ayant un stock d'hépatocytes fonctionnellement valables < 35 p. cent).

Toutes les méthodes suivantes, non radicales, n'ont pas statistiquement de succès supérieur à une réanimation intensive classique en sachant en outre que tous les malades dont la biopsie hépatique montrait un stock d'hépatocystes non nécrosés inférieur ou égal à 20 p. cent, sont morts.

LES PERFUSIONS D'ORGANES.

Le but de cette méthode est de réaliser, par l'intermédiaire d'un appareillage de circulation extra-corporelle, la perfusion d'un foie homologue ou hétérologue. Les foies employés jusqu'à présent, ont été ceux de porcs de veaux, de boeufs, de bebouin et enfin, d'hommes. Il s'agit là d'une méthode en apparence simple, mais dont les inconvénients ne sont pas nuls : d'abord tout l'appareillage de circulation extra-corporelle et son adaptation au foie supplétif. Quelles que soient les méthodes de contention employées, l'hémodynamique de ces foies n'est jamais parfaite et quoiqu'il en soit, on est contraint d'héparíner le circuit avec tout le retentissement possible chez le receveur dont les troubles de la crase sont déjà majeurs et l'adjonction d'Héparine ne peut que rendre plus difficile le maintien d'une hémostase satisfaisante. Tous ces facteurs contribuent à limiter la durée de chaque perfusion.

En outre (40, 41) dans les cas d'utilisation d'hétérogreffe, l'apparition très rapide d'anticorps chez le receveur peut amener, si l'on doit répéter la perfusion du foie, à changer le type de foie à chaque perfusion, en sachant que l'apparition des anticorps antifoie de babouin est la plus lente (3).

La thrombopénie est constante dans ces perfusions d'organes dues à l'agrégation plaquettaire, non pas tant dans les circuits que dans les espaces de Diss du foie utilisé (80, 81).

Par contre, l'amélioration portant sur les facteurs de la coagulation est importante, de même que sur la bilirubinémie et l'ammoniémie. Toutefois (4), la survie de ces malades nécessite en plus de ces perfusions, une thérapeutique substitutive constante portant en particulier sur les plaquettes, le fibrinogène, les cryoprécipités ; c'est à dire qu'il faut pratiquement toujours associer des exsanguino-transfusions.

D'autre part, l'étude des malades ayant subi une perfusion de foie, montre que l'épuration de la bilirubine et des autres métabolites toxiques : phénols, histones, produits de dégradation des protéines hépatiques détruites par la nécrose, n'est pas toujours suffisante pour traiter un coma hépatique et que la présence d'un foie sain, avec tous ses apports connus et inconnus, est nécessaire pour le retour à une fonction cérébrale et corticale normale. C'est pourquoi, lorsque les facteurs de coagulation montrent une régénération hépatique suffisante, on peut se contenter de poursuivre une thérapeutique supplétive. Par contre, si les facteurs de coagulation ne s'améliorent pas, si les biopsies hépatiques montrent une nécrose parenchymateuse restant sévère, sans aspect de régénération massive, on se doit d'envisager l'éventualité, dans de brefs délais, d'une transplantation hépatique orthotopique (3).

Un risque supplémentaire existe dans ce cas chez les receveurs antigène Australia positif. C'est la transmission de l'hépatite au greffon, hépatite qui ne présente pas obligatoirement les mêmes caractères de gravité et évolutifs que la maladie causale (3).

LA CIRCULATION CROISEE.

Elle peut se concevoir entre un malade et un donneur humain ou un primate, le plus souvent choisi étant le babouin.

Techniquement, la seule difficulté, quel que soit le donneur, est le maintien d'un équilibre hémodynamique satisfaisant entre les circulations du malade et du donneur. L'utilisation de pompe régulatrice sur le circuit de circulation extra-corporelle entre le malade et le donneur, permet d'assurer un équilibre satisfaisant.

Dans les circulations croisées inter-humaines, trois types de donneurs sont possibles. Une fois résolu le problème de la compatibilité érythrocytaire complète, on a le choix entre :

- un donneur vivant volontaire qui offrirait les meilleures garanties quant à la stabilité hémodynamique et à la perfusion artérielle et portale du foie supplétif. Toutefois, cette possibilité doit être refusée car elle comporte le risque majeur de contamination du donneur (27) et on a signalé des accidents d'ordre hématologique (aplasie médullaire du donneur (57)) dont on ne sait s'ils constituent une conséquence de la circulation croisée, un effet secondaire dû à la perfusion d'un malade en coma hépatique ou bien la transmission d'une "hépatite" suraiguë à forme aplasiante.

- la législation actuellement en vigueur, n'autorise pas l'utilisation de malade en coma irréversible, mais non dépassé.

- enfin, l'utilisation des malades en coma dépassé, à titre de donneur, est très alléatoire car leur hémodynamique perpétuellement instable ne permet que rarement une perfusion hépatique satisfaisante pendant longtemps et risque d'interrompre à tous moments la circulation croisée. De plus, le foie du donneur est pratiquement celui d'un foie de cadavre aux possibilités métaboliques très diminuées, en particulier en ce qui concerne les troubles de la coagulation (1).

La circulation croisée hétérologue avec un babouin a constitué un temps, un espoir (41, 71). Il s'agit de la réalisation d'une circulation croisée directe entre un malade en coma et un babouin ayant lui-même subi auparavant, une exsanguino-transfusion avec du sang humain compatible avec celui du malade. A priori, cette méthode pourrait avoir les avantages d'une circulation croisée humaine en éliminant les inconvénients. Malheureusement, les babouins sont pratiquement tous de groupe B ou AB et il est difficile, voire souvent impossible, de réaliser une compatibilité AB-O avec le malade. L'impossibilité de parvenir à une compatibilité parfaite dans le système AB-O, conduit très rapidement à un rejet massif et immédiat, global et en particulier hépatique du babouin qui meurt rapidement (3).

Quoiqu'il en soit pour les circulations croisées homologues et hétérologues, lorsqu'on arrive à surmonter les différents obstacles précédents, les malades sortent de leur coma et souvent pour une période assez prolongée, et cette technique est

capable de suppléer pour un temps donné l'insuffisance hépato-rénale.

LE TRAITEMENT PAR LA L. DOPA.

Le traitement du coma hépatique par la L. DOPA s'appuie sur l'hypothèse de la substitution des médiateurs synaptiques normaux, par des complexes biochimiques qui n'auraient pas les mêmes propriétés. Or, la Dopamine et la Norépinéphrine jouent un rôle important dans la transmission synaptique normale. Les acides aminés précurseurs de ces faux médiateurs synaptiques, proviennent de la dégradation des protéines dans l'intestin et ne sont plus conjugués au niveau du foie nécrosé. Ils se répandent ainsi dans la circulation générale (28, 29). Quoiqu'il en soit, même s'il s'agissait d'un traitement du coma régulièrement efficace, ce qui n'est pas le cas, elle ne constitue en rien un traitement de l'insuffisance hépatique qu'il importe de compenser par une méthode ou une autre.

L'HEMODIALYSE CROISEE.

Elle repose sur l'hypothèse que l'épuration de l'ammoniaque et d'autres facteurs toxiques d'une part, et l'apport de substances pour compenser l'insuffisance hépatique (facteur de coagulation, urée...) peuvent s'effectuer à travers la membrane d'un rein artificiel (61). Chez le porc, dès la mise en route de l'hémodialyse croisée, on note un réveil de l'animal ou, au minimum, une amélioration du tracé électroencéphalographique, ainsi qu'une stabilisation des différents facteurs de coagulation ; ces deux éléments pour une courte période. A la lumière des transplantations de nécrose, l'échec de ces hémodialyses est logique ; la masse nécrotique restant en place, tous les éléments dont le poids moléculaire est inférieur à 35.000, passent à travers la membrane du rein et peuvent être métabolisés par le porc donneur, mais on ne peut espérer mieux que les transplantations hétérotopiques dont nous avons vu les résultats.

L'application à deux cas cliniques, de ces hémodialyses croisées avec porc donneur, a permis dans un cas, une amélioration nette de l'E.E.G., mais sans réveil clinique, dans l'autre cas, nous n'avons obtenu aucun résultat mais l'issue fut fatale pour ces deux malades.

LE FOIE ARTIFICIEL.

La réalisation d'un foie artificiel permettrait au mieux de traiter les insuffisances hépato-cellulaires et leurs conséquences en attendant soit la régénération hépatique spontanée, soit un traitement substitutif définitif, telle qu'une transplantation en atmosphère plus paisible. On peut le concevoir soit organique comme EISEMAN (26), soit synthétique comme WILSON (92).

EISEMAN propose une chambre où serait disposées soit de fines tranches de foie, soit des hépatocytes en suspension dense, chambre dans laquelle circulerait le sang du malade. Tous ces systèmes, quelle que soit la chambre employée, se sont révélés inefficaces.

WILSON propose une véritable épuration extra-hépatique du malade par hémoperfusion de colonnes de résine échangeuses d'Ion. Même si cette méthode était efficace pour assurer l'épuration des produits non métabolisés par le foie malade, mais aussi ceux relâchés dans la circulation par la nécrose hépatique, il faudrait y adjoindre un traitement palliatif substitutif d'apport imposant des exsanguino-transfusions répétées.

LES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES.

Quelques que soient les séries et quels que soient les auteurs, l'étude statistique des différentes méthodes précédentes, ne montre aucune variation significative dans l'amélioration des résultats par rapport aux méthodes de réanimation plus classiques, et les résultats dépendent toujours du pourcentage de cellules non détruites. Devant la carence des traitements précédents, il paraissait logique de s'adresser au remplacement total de la glande malade et ce, de façon temporaire ou définitive.

LES TRANSPLANTATIONS AUXILIAIRES.

Elles peuvent être intra-abdominales ou extra-abdominales.

Les transplantations auxiliaires intra-abdominales.

Elles peuvent présenter plusieurs avantages. D'abord ne nécessiter qu'une intervention peu importante. En effet, leur siège d'élection est la fosse iliaque droite (66) que l'on peut atteindre par une incision du flanc droit ou une médiane sous-ombilicale, ou bien l'hypocondre gauche après splénectomie (12, 13). La mise en place d'un foie intra-abdominal apporte les meilleures conditions d'homéostasie : contention, position, température, bonne vascularisation, enfin hémodynamique la plus satisfaisante et la plus proche de la normale quel que soit le montage envisagé et surtout, avantage majeur, il peut permettre un apport de sang portal au greffon.

Cette technique bien que séduisante, n'a été rapportée que deux fois dans la littérature par POUYET en ce qui concerne les hépatites aiguës fulminantes. Malheureusement, ces deux malades n'ont présenté aucune amélioration de leur coma et, malgré une augmentation des facteurs de coagulation, ils sont morts dans un syndrome hémorragique majeur. De nombreuses autres transplantations auxiliaires ont été réalisées pour différentes affections (atrésie biliaire, cirrhose au stade terminal, cancer des voies biliaires). La plupart d'entre-elles ont eu une évolution fatale, avec syndrome hémorragique à chaque fois qu'il y avait une insuffisance hépato-cellulaire du receveur. Le plus long survivant était un malade de FORTNER ayant vécu 240 jours pour un néo de la voie biliaire (32).

Les transplantations auxiliaires extra-abdominales.

Réalisées sur les vaisseaux fémoraux, elles paraissent de prime abord plus séduisantes et plus simples. En effet, elles peuvent se réaliser sous anesthésie locale ; c'est une intervention qui n'est pas choquante, très rapide et qui permet la surveillance du transplant, mais ses défauts dépendent directement de ses qualités. En effet, il n'est pas aisé d'avoir une hémodynamique satisfaisante du greffon. La revascularisation de celui-ci ne permet pas un apport de sang portal et n'autorise soit un foie artériel pur (52, 81), soit une revascularisation artérielle et une anastomose fémoro-portale sur le bout proximal de l'artère fémorale. Le drainage veineux du greffon s'effectuant par une anastomose cavo-fémorale termino-latérale. Dans un cas de STARZL, la veine porte est anastomosée en termino-terminale, avec le bout proximal de la veine fémorale. L'existence du greffon en dehors de l'organisme impose de multiples impératifs d'environnement : température constante et adéquate, humidité relative du milieu extérieur, contention du foie ; ces deux derniers éléments étant assurés par la suspension du foie dans un

sac en plastique ou bien une enceinte en plastique cousue à la peau, à travers lequel passent les vaisseaux et la voie biliaire. Le membre inférieur et le tronc du malade ayant été au préalable immobilisés dans un plâtre pelvi-jambier. La simple réalisation de celui-ci, nécessitant une manipulation du malade, peut être à l'origine de troubles du rythme cardiaque ou respiratoire, voire d'arrêt avec collapsus irréversible. Enfin, il existe un risque majeur d'eschares aux points de contention malgré toutes les précautions, ce qui ne fait qu'augmenter le risque infectieux. D'autre part, reste la qualité du greffon qui doit être parfaite.

Six cas ayant subi ce type de transplantation, ont été publiés (47, 52, 81). Les donneurs ont été quatre fois un babouin une fois un chimpanzé et une fois un homme. A part un cas dont l'indication peut être discutable, il n'y a aucune survie, aucun des malades ne s'est réveillé.

Ainsi les méthodes de traitement des insuffisances hépato-cellulaires graves, avec coma, par transplantation auxiliaire de foie homologue ou hétérologue, extra ou intra-abdominal, ne semblent pas avoir de résultats plus satisfaisants que les autres méthodes. CALNE (13) a réalisé une transplantation orthotopique chez une femme en coma par hépatite fulminante. Cette malade s'est réveillée sur table. Dans les suites, elle n'a pas eu de traitement immuno-dépresseur pour éviter une exaltation de la virémie. Cette malade est morte au 8e jour, dans un tableau compatible avec une crise de rejet. Deux éléments principaux sont à considérer dans le traitement des insuffisances hépato-cellulaire avec troubles majeurs de la conscience : d'une part, l'insuffisance hépatocellulaire et d'autre part le coma.

Quel que soit le trouble à l'origine du coma et le traitement qu'on veut y opposer, celui-ci devrait être mis en route avant l'apparition de dégats cérébraux irréversibles.

D'autre part, les conséquences habituellement mesurées des insuffisances hépato-cellulaires, sont assez bien compensées par diverses méthodes de traitement (exsanguino-transfusion, circulation croisée), mais l'amélioration des facteurs de coagulation, la restauration du fibrinogène, n'empêchent pas la survenue de troubles hémorragiques et en outre ne permettent pas le réveil constant des malades. Il existe donc un élément commun qui est à l'origine des troubles de la conscience et des troubles métaboliques persistant malgré les traitements. En effet, par exemple,

l'épuration efficace de l'ammoniaque d'un malade en coma hépatique ne suffit pas à son réveil.

On peut penser que l'origine des troubles est due à la persistance dans la circulation d'éléments toxiques déversés en permanence par le foie nécrosé ou que celui-ci ne peut filtrer : telles que les toxines bactériennes provenant du sang portal, ainsi que les amines primaires et les protéines provenant de la dégradation cellulaire du foie.

Ainsi, expérimentalement, nous avons pu mettre au point un protocole de nécrose hépatique :massive qu'on peut considérer comme semblable aux nécroses hépatiques massives rencontrées à l'examen autopsique des ictères graves (62). Seule l'application à ce type de lésion hépatique, d'une transplantation orthotopique a permis une survie prolongée. L'étude des transplantations hétérotopiques et des greffes de nécroses a montré le rôle directement toxique de la nécrose hépatique en dehors de toute insuffisance hépato-cellulaire.

Chez l'homme atteint d'ictère grave, les méthodes substitutives ont pour but d'attendre la régénération du foie, or celle-ci est tout à fait imprévisible et, dans la plupart des cas, nulle (4, 62). Les séries publiées ne font pas apparaître de différences de survie entre les méthodes de réanimation intensives et les thérapeutiques d'exception (exsanguinotransfusion perfusion de foie hétérologue, circulation croisée, greffe de foie hétérologue sur les vaisseaux fémoraux, transplantation hétérotopique) ; il peut donc être justifié de pousser au stade ultime ces dernières : c'est pourquoi, il peut paraître séduisant de recourir à l'exérèse de cette masse de tissu nécrotique très toxique et de lui substituer un foie sain par transplantation orthotopique.

C O N C L U S I O N S

Dans ce type de modèle expérimental de coma hépatique par nécrose ischémique aiguë massive, l'importance des facteurs toxiques liés à la nécrose, est démontrée par la greffe hétérotopique de foie nécrosé, chez un animal sain, ce qui provoque une encéphalopathie sans qu'il existe d'insuffisance hépato-cellulaire.

Il n'est donc pas surprenant que les transplantations auxiliaires aient constamment abouti à des échecs en rapport avec la masse de foie nécrosé.

L'ablation du foie nécrotique et son remplacement par un organe sain aboutit à un réveil constant, mais lent, probablement du fait de l'accumulation de produits de dégradation neurotoxiques qui seraient progressivement épurés par le foie greffé. Toutefois, les survies de plus de quatre jours, ont été obtenues chez quatre animaux. Les hémorragies post-opératoires qui sont en rapport avec une fibrinolyse, peuvent être prévenues par l'injection répétée d'Iniprol à partir du déclampage. Il reste à déterminer le seuil et les critères de reversibilité des lésions cérébrales en retardant l'heure de la transplantation.

Le parallélisme avec les ictères graves humains n'est qu'apparent. La variabilité de l'évolution, son imprévisibilité relative malgré les critères actuellement retenus (qualité de l'hémostase, aspect histologique sur les ponctions-biopsies du foie) ne nous permettent pas de suggestion thérapeutique. La connaissance de nouveaux critères pronostiques des ictères graves, l'amélioration de l'immunosuppression sont les deux facteurs préalables avant d'envisager les transplantations de foie dans les nécroses hépatiques virales. Il est en effet très difficile :

- de connaître le moment où il faudrait la réaliser chez l'homme avant des troubles encéphaliques irréversibles, mais à l'inverse, on sait que certains malades peuvent rester dix jours dans le coma et guérir ensuite,

- de trouver au bon moment un donneur satisfaisant,

- de pouvoir neutraliser une virémie persistante chez le

receveur, ce qui n'est pas encore résolu malgré l'utilisation récente d'anticorps,

- de résoudre de façon satisfaisante les deux problèmes majeurs en transplantation hépatique : immunité et infection.

C'est à ces conditions seulement qu'on pourra envisager une thérapeutique "radicale" de l'ictère grave avec coma, en sachant toutefois mesurer l'importance du risque de contamination de l'entourage médico-infirmier, en particulier de l'équipe chirurgicale.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : J. LOYGUE

Vu :

Le Doyen :

Signé : J. LOYGUE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

CONCLUSIONS

AVANT DE TRANSPLANTER UN ICTERE GRAVE :

- INSUFFISANCE DE REGENERATION DU FOIE ATTEINT
- MOMENT ULTIME AVANT LES DEGATS ENCEPHALIQUES IRREVERSIBLES
- TROUVER AU BON MOMENT UN DONNEUR SATISFAISANT
- NEUTRALISER UNE VIREMIE PERSISTANTE
- RESOUDRE LES 2 PROBLEMES EN SUSPENS DES TRANSPLANTATIONS HEPATIQUES :
    - IMMUNITE
    - INFECTIONS

R E S U M E

Après avoir mis au point une technique de coma hépatique par nécrose ischémique aiguë chez le porc, nous en avons étudié l'évolution clinique, histologique et électroencéphalographique sur 14 animaux.

Les tentatives thérapeutiques ont consisté en douze homotransplantations hépatiques hétérotopiques et en dix huit homogreffes de foie orthotopiques. Enfin, le rôle direct de la nécrose hépatique, en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, a été étudié sur sept homogreffes hétérotopiques de foie nécrosé chez des animaux dont le foie propre est parfaitement sain. Une seule greffe hétérotopique a présenté un réveil clinique transitoire et sept sur douze sont morts d'hémorragie par "défibrination". Parmi les dix huit greffes orthotopiques, quatorze animaux se sont réveillés. Les décès précoces résultent pour la plupart d'hémorragie qu'on croit pouvoir rattacher à une fibrinolyse. Aucun des animaux ayant reçu de l'Iniprol n'a présenté de syndrome hémorragique. Les sept animaux ayant reçu une greffe de nécrose hépatique sont morts entre 6 et 36 heures, dans un tableau d'encéphalopathie sans que l'ammoniémie n'ait augmenté de façon durable et sans qu'il n'y ait d'insuffisance hépatique.

Après avoir passé en revue les thérapeutiques cliniques appliquées aux ictères graves, on peut penser, sous réserve de restrictions encore très importantes, que la transplantation hépatique orthotopique puisse trouver là, un jour, une indication.

B I B L I O G R A P H I E

1. ABOUNA G.M.
Improved technique of exchange transfusion for hepatic coma.
Surg. Gynec. Obst., 1972, 134, 658-662.

2. ABOUNA G.M., AMEMIYA H., FISCHER L.M., STILL W.J., PORTER K.A., COSTA G. and HUME D.M.
Hepatic support therapy by intermittent liver perfusions an exchange blood transfusions.
Transpl. Proceed., 1971, 111, 1589-1596.

3. ABOUNA G.M., COOK J.S., FISHER L.M., STILL W.J., COSTA G., HUME D.M.
Treatment of acute hepatic coma by exvivo baboon and human liver perfusions.
Surgery, 1972, 71, 537-546.

4. ABOUNA G.M., SERROU B., BOEHMIG H.G., AMEMIYA H., MARTINEAU G.
Long term hepatic support by intermittent multi-species liver perfusions.
Lancet, 1970, 1, 391-396.

5. BAERTL J.M., SANCETTA S.M., GABUZDA G.L.
Relation of acute potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 696.

6. BEAUDOUIN J.G., SLAPAK M., PHILIPPS M.J., CHANDRASEKARAN A.K. and Mac LEAN L.D.
Function of auxilliary liver allografts.
Surgery. Gynec. Obst. 1970, 130, 622-635.

7. BERARD P., POUYET M., RUCKEBUSH Y., NOEL P., BAULIEUX J., CRET R., TAPISSIER J.R., PERROT E. et GRIVEL M.L.
50 transplantations hétérotopiques chez le porc. Résultats.
Ann. Chir. 1970, 24, 272-282.

8. BERTOYE A., MARION P., MIKAELOFF P. et BOLOT J.
Essais de traitement de certaines insuffisances hépatiques graves aiguës par greffe hépatique temporaire hétérotopique hétérologue.
Lyon Méd., 1969, 33, 347-

9. BERTRAND L., ROMIEU C., PUJOL H., MICHEL L. et SOLASSOL G.
L'assistance hépatique à l'homme par perfusion de foie de porc.
Presse Méd., 1968, 76, 2459-2462.

10. BLECHER T.E., TERBLANCHE J. and PEACOCK J.H.
Orthotopic liver homotransplantation, coagulation and hematologic change in the pig.
Arch. Surg., 1968, 96, 331-339.

11. BOSMAN S.C.W., TERBLANCHE J., SAUNDERS S.J., HARRISON G.G. and BARNARD C.N.
Cross circulation between man and baboon.
Lancet, 1968, 2, 583-585.

12. CALNE R.Y.
Surgical aspects of clinical liver transplantation in 14 cases.
Brit. J. Surg., 1969, 56, 729-736.

13. CALNE R.Y.
Communication personnelle.

14. CALNE R.Y., DAVIS D.R., PENA J.R., BALNER H., DEVRIES M., HEBERTSON B.M., JOYSEY V.C., MILLARD P.R., SEAMAN M.J., SAMUEL J.R., STIBBE J. and WESTBROEK D.L.
Hepatic allografts and xenografts in primates.
Lancet, 1970, I, 103-106.

15. CALNE R.Y. and WILLIAMS R.
Liver transplantation in man. Observations on technique and organization in five cases.
Brit. Med. J., 1968, 4 535-540.

16. CALNE R.Y., WILLIAMS R., DAWSON J.L., ANSELL A.J., EVANS D.B., FLUTE P.T., HERBERTSON P.M., JOYSEY V., KEATES G.H., KNILL-JONES R.P., MASON S.A., MILLARD P.R., PENA J.R., PENTLOW B.D., SALAMAN J.R., SELLS R.A., CULUM P.D.
Transplantation in man : report of two orthotopic liver transplants in adult recipients.
Brit. Med. J., 1968, 4, 541-546.

17. CHANDLER J.G., LEE S., KRUBEL R., ROSEN H., NAKASI N.T. and ORLOFF M.J.
The inter liver competition and portal blood in regeneration of auxiliary liver transplants.
Surgical Forum Atlantic City, 1971, XXII, 341-343.

18. CAROLI J., OPOLON P., SCOTTO J., HADCHOUEL P., THOMAS M. et LAGERON A.
Eléments de pronostic au cours des comas par atrophie hépatique aiguë.
Presse Méd., 1971, 79, 463-466.

19. CHAPUIS Y., LENRIOT J.P., NEVEUX J.Y., WOELL G. et LEGER L.
Vers une épuration hépatique artificielle. Foie maintenu en circulation par un animal perfuseur.
Presse Méd., 1967, 75, 1115-1120.

20. CHEVREL J.P., OPOLON P., THOMAS M., SMADJA M., APOIL A., HADCHOUEL P. et CAROLI J.
L'épuration par le foie de porc. Applications à 4 cas d'atrophie aiguë du foie.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1969, 58, 637-661.

21. CONDON R.E. and BOMBECK E.T.
Liver perfusion in hepatic coma.
Surg. Clin. N. Amer., 1970, 50, 257-273.

22. DALOZE P.M., HUGUET C., PORTER K.A., STARZL T.E.
Auxiliary homotransplantation of the canine liver with the use of a reverse Welch technique.
Surgery, 1968, 64, 934-939.

23. DE MARIA A., ROCCHI V., LIBRA S. and GIUFFRIDA G.
Allogenic extra corporeal assist in acute liver failure.
Int. Surg., 1970, 53, 206-209.

24. DERRY G.C., JONES E. and SLAPAK M.
Fulminant hepatic necrosis in the rat : the protective effect of temporary hepatic support.
VII Congress of the European Society for Experimental Surgery, 1972, 202 Amsterdam.

25. DUBOIS R.S., GILLES G., RODGERSON D.O., LILLY J., MARTINEAU G., HALGRIMSON C.G., SHROTER G. and STARZL T.E.
Orthotopic liver transplantation for Wilson's disease.
Lancet, 1971, 1, 505-508.

26. EISEMAN B., LIEM S., RAFFUCCI F.
Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure.
Ann. Surg., 1965, 162, 329-345.

27. EISEMAN B. and SOYER T.
Prosthetics in hepatic assistance.
Transpl. Proc., 1971, III, 1519-1524.

28. FABRE S., FRAMENT V., SOW A. et SOW A.M.
Circulation croisée entre père et fils au cours d'un ictère grave.
Bull. Soc. Méd. Af. Noire Lg. Fr., 1970, XV, 165-168.

29. FISCHE J.E. and BALDESSARINI R.J.
False neurotransmitters and hepatic failure.
Lancet, 1971, II, 75-79.

30. FISCHER J.E. and JAMES J.H.
Treatment of hepatic coma and hepatorenal syndrome. Mechanism of action of L. Dopa and aramine.
Amer. J. Surg., 1972, 123, 22-230.

31. FLUTTE P.T., RAKE M.O., WILLIAMS R., SEAMANS M.J. and CALNE R.Y.
Liver transplantation in man : Haemorrhage and thrombosis.
Brit. Med. J., 1969, 3, 20-23.

32. FORTNER J.G., BEATTIE E.J., SHIU M.H., KAWANO N. and HOWLAND W.S.
Orthotopic and heterotopic liver homografts in man.
Ann. Surg., 1970, 172, 23-32.

33. FRANCO D., GRANGE D., CHAUVAND S. et BISMUTH H.
Ischemic necorsis of the liver in the rat.
7th congress of European Society of Experimental Surgery.
Amsterdam, The Netherlands, April 11-14, 1972.

34. GARNIER H. et CLOT J.P.
Un cas de transplantation orthotopique du foie.
Presse Méd., 1969, 77, 883-886 ; 1969, 77, 1185-1188.

35. GIGES B., DEIN R.L., SBOROV V.M., SELIGSON D. and HOWARD J.M.
Experimental hepatic coma.
Surg. Gynec. and Obst., 1953, 97, 763-768.

36. GROTH C.G., PECHET L. and STARZL T.E.
Coagulation during and after orthotopic transplantation of the human liver.
Arch. Surg., 1969, 98, 31-34.

37. HECHT Y., COMBRISSON A., OPOLON P., BOUSTANI R. et CAROLI J.
Les troubles tensionnels et volémiques de l'insuffisance hépatique aiguë par nécrose aiguë du foie.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1970, 45, 7.

38. HESS F., JERUSALEM C., HEYDE Van Der N.
Advantages of auxiliary liver homotransplantation in rats.
Arch. Surg., 1972, 104, 76-80.

39. HOWLAND W.S., RYAN G.M., BETTIGOLE R.E. and FORTNER J.G.
Coagulation abnormalities associated with liver transplantation.
Surg., 1970, 68, 591-596.

40. HUGUET C., MORISOT P., BARREDO C., VACHER D., GALLOT D. et OPOLON P.
Homotransplantation orthotopique du foie chez le porcelet.
Rev. Mal. Foie, 1970, 45, 203-213.

41. HUGUET C., OPOLON P., HADCHOUEL P., BLOCH P. et GALLOT D.
Coma hépatique expérimental par nécrose ischémique aiguë du foie chez le porc.
J. Chir., 1972, 103, 63-76.

42. HUME D.M., GAYLE W.E. and WILLIAMS G.M.
Cross circulation of patients in hepatic coma with baboon partners having human blood.
Surg. Gynec. Obst., 1969, 128, 495-517.

43. HUME D.M., MENDEZ G., GAYLE G.E., SMITH D.H., ABOUNA G.M. LEE H.M.
Curent methods for support of patients in hepatic failure.
Transpl. Proceed., 1971, III, 1525-1535.

44. HUTCHISON D.E., GENTON E., PORTER K.A., DALOZE P.M., HUGUET C., BRETTSCHNEIDER L., GROTH C.G. and STARZL T.E.
Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation.
Arch. Surg., 1968, 97, 27-33.

45. IMLER M., BOCKEL R., KERR W.D., STAHL J.
Les modifications de l'équilibre acido-basique sanguin dans le coma hépatique. Etude de leur mécanisme et de l'intervention de l'alcalose dans la toxicité de l'ammoniaque.
Pat. Biol., 1966, 14, 1135.

46. KESTENS P.J. et OTTE J.B.
Etat actuel de la transplantation du foie chez l'homme.
Act. Chir. Bel., 1970, 6, 471-490.

47. KOMMEREL B.
Möglichkeiten und Grenzen der modernen Leberkoma-therapie.
Deutsch. Med. Wschr., 1969, 94, 2235-2240.

48. KUSTER G.G. and WOODS J.E.
Temporary auxiliary life-sustaining liver transplantation following acute hepatic necrosis.
Surgical Forum Atlantic City, 1971, XXII, 337-338.

49. LEGER L., CHAPUIS Y. et LENRIOT J.P.
Greffe hétérotopique d'un foie de babouin sur une malade atteinte d'hépatite fulminante.
Chirurgie, 1970, 96, 249-251.

50. LEGER L., CHAPUIS Y., LENRIOT J.P., CLOT-PAIMBOEUF C. et FRENOY P.
Traitement du coma hépatique par épuration dans un foie

hétérologue.
J. Chir., 1969, 97, 161-176.

51. LEGER L., CHAPUIS Y., LENRIOT J.P. et DELOCHE A.
Transplantation hétérotopique d'un foie de babouin à l'homme.
Presse méd. 1970, 78, 429-430.

52. McDERMOTT W.V. and NORMAN J.C.
Metabolic considerations in treatment of liver failure with particular reference to use of exvivo pig liver.
Transpl. Proc., 1971, III, 1509-1517.

53. MARCHIORO T.L., PORTER K.A., DICKINSON T.C., FARIS T.D. and STARZL T.E.
Physiologic requirements for auxiliary liver homotransplantation.
Surg. Gynec. Obst., 1965, 128, 17-31.

54. MARION P., BERTOYE A., MIKAELOFF P. et BOLOT J.F.
Essai de traitement du coma hépatique par hétérogreffe auxiliaire.
Chirurgie, 1970, 96, 152-161.

55. MARKOWITZ J., ARCHIBALD J., DOWNIE H.G.
Surgery of the liver in Experimental Surgery 507-562.
Williams and Wilkins Cº, Baltimore, 1964.

56. MATTSON W.J., IOB V., SLOAN M., COON W.W., TURCOTTE J.G. and CHILD C.G.
Altérations of individual free-amino-acide in brain during acute hepatic coma.
Surg. Gynec. Obst., 1970, 129, 263-266.

57. MATTSON W.J. and TURCOTTE J.G.
Survival and metabolism in experimental endogenous hepatic coma.
Surg. Gyn. Obst., 1969, 128, 557-564.

58. MIKAELOFF P., LEVRAT R., NESMOZ P., RASSAT J.P., PHILIPPE M. DUBERNARD L.M., RAMEAU A. et BEL A.
Transplantation hépatique hétérotopique chez le rat. Intérêt. Technique. Résultats. A propos de 70 observations.
Lyon chir. 1969, 65, 133-134.
Presse Méd., 1968, 76, 1521-1522.

59. MULLER J.N., GUIGNIER M., COUDERC P., DEBRU J.L., FRANCO A., CORDONNIER D., MOTIN J., PALIARD P., ROBERT D., PETIT P. et CUCHE M.
Les méthodes d'assistance hépatique. Etude critique de leurs possibilités actuelles dans le traitement des insuffisances hépatiques aiguës d'origine virale ou toxique.
Ann. Gast. Ent. Hépat., 1971, 1, 25-53.

60. MULLER J.M., GUIGNIER M., MOTIN J., PAILLARD P. et DEBRU J.L.
Notre expérience de la circulation croisée comme méthode d'assistance hépatique dans les insuffisances hépatiques graves aiguës.
Ann. Med. Int., 1971, 122, 581-587.

61. MUTING D. et SEIDEL J.
A propos de la pathogénie et de la thérapeutique du coma hépatique.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1970, 45, I.

62. NOVAK V.? HILL L., ROTHWELL-JACKSON R., VELASQUEZ A., WRIGHT R., EISEMAN B.
Auxiliary homotransplantation of the porcine liver into the retropéritonéal space.
Surgery, 1970, 67, 678-686.

63. OPOLON P., HUGUET C., HADCHOUEL P., MORISOT P., BLOCH P., GALLOT D., DUHURT J., CONNARD J., SAUSSE A., STERN A., GRANGER A. et CAROLI J.
Coma hépatique expérimental par nécrose ischémique aiguë du foie chez le porc. Tentative de prévention et de traitement par hémodialyse croisée.
Ann. Méd. Int., 1971, 122, 819-832.

64. ORCEL L., SMADJA A., GRYNBLAT A. et SCOTTO J.
Aspects anatomopathologiques et évolutifs actuels des hépatites à virus.
Ann. Anat. Path., 1970, 15, 61-104.

65. PAPPAS G., PALMER W.M., MARTINEAU G.L., HALGRIMSON C.G., PENN I., GROTH C.G. and STARZL T.E.
Hemodynamic changes in clinical orthotopic liver transplantation.
Surgical Forum Atlantic City, 1971, XXII, 335-336.

66. PARBHOO S.P., KENNEDY J., JAMES I.M., CHALSTREY L.J., AJDUKIEWICZ A., BROCK P.J., XANALATOS C., SAYER P., SHERLOCK S.
Extracorporeal pig liver perfusion in treatment of hepatic coma due to fulminant hepatitis.
Lancet, 1971, I, 659-665.

67. PIROLA R.C., HAM J.M. and ELMSLIE R.G.
Management of hepatic coma complicating viral hepatitis.
Gut, 1969, 10, 898-903.

68. POUYET M., et BERARD P.
Deux cas de transplantation hétérotopique vraie de foie de babouin au cours d'hépatites aiguës malignes.
Lyon chir., 1971, 67, 288-291.

69. POUYET M., BERARD P., RUCKEBUSCH Y., BADEA G., BAULIEUX J., CRET R., TAPISSIER J.R., GRIVEL M.L., COFFY N., LERAT J.L.
50 transplantations hétérotopiques du foie chez le porc. Impératifs anatomiques et physiologiques. Technique.
Ann. Chir., 1970, 25, 265-271.

70. RAKE M.O., FLUTE P.T., PANNELL G. and WILLIAMS R.
Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis.
Lancet, 1970, I, 533-536.

71. RAPPAPORT A.M., Mac DONALD M.H., BOROWY Z.J.
Hepatic coma following ischemia of the liver.
Surg. Gynec. Obst., 1953, 97, 748-762.

72. ROMIEU C., BERTRAND L., MAGNAN de BORNIER B., PUJOL H., SOLASSOL C., MICHEL H., THIBAUD E., GRAVAGNE G., BOUSQUET M., GESTIN Y., JAMMES M., et GRAS R.
Etude expérimentale de la perfusion extracorporelle du foie de porc. Premières applications humaines.
Montpellier Chir., 1967, XIII, 1-15.

73. SAUNDERS S.J., TERBLANCHE J., BOSMAN S.C., HARRISON C.G., WALLS R., HICKMAN R., BIEBUYCK J., DENT D., PEARCE S. and BARNARD C.N.
Acute hepatic coma treated by cross circulation with a baboon and by repeated exchange transfusion.
Lancet, 1968, 2, 585-588.

74. SAWADA M., PRICE J.B., TAKESHIGE K. and VOORHEES A.B.
Hepatic competition in auxiliary allotransplantation.
Surgical forum, Atlantic City, 1971, XXII, 344-345.

75. SEN P.K., BHALERAO R.A., PARULKAR G.P., SAMSI A.B., SHAH B.K., KINARE S.G.
Use of isolated perfused cadaveric liver in the management of hepatic failure.
Surgery, 1966, 59, 774-781.

76. SERROU B., COBURG A., ABOUNA G. et ALDRETTE J.A.
Rôle du foie dans la genèse des troubles hémodynamiques et métaboliques en transplantation hépatique.
Presse Méd., 1970, 78, 2382.

77. SHEIL A.G., ROGERS J., MAY J., STOREY B., KURUVILA J.B., GEROGE C., BERRY F.R. and STEWART J.H.
Simplified technic for human auxiliary liver transplantation.
Amer. J. Surg., 1969, 117, 359-362.

78. SICOT C., FREJAVILLE J.P., ROCHE J., RUEFF B., BENHAMOU J.P. et FAUVERT R.
Six cas d'hépatite grave traitée par circulation croisée interhumaine.
Ann. Méd. Int., 1971, 122, 381-387.

79. SLAPAK M., BEAUDOIN J.G., LEE H.M. and HUME D.H.
Auxiliary liver homotransplantation.
Arch. Surg., 1970, 100, 31-41.

80. SOYER T., LEMPINEN M., BIELANSKI M.E. and EISEMAN B.
Experimental extracorporeal hepatic assist with use of liver slices and cell suspension.
Surgical Forum, 1972, XXIII, 346-348.

81. STAHL K. et BOCKEL R.
Anémie et toxicité de l'ammoniaque au cours de la cirrhose.
Path. Biol., 1959, 7, 152.

82. STARZL T.E.
Experience in hepatic transplantation.
Philadelphia, Saunders Ed., 1969.

83. STARZL T.E., MARCHIORO T.L., FARIS T.D., Mac CAROLE R.J. and IWASAKI Y.
Avenues of future research in homotransplantation of the liver.
Amer. J. Surg., 1966, 112, 391-400.

84. STARZL T.E., MARCHIORO T.L. and PORTER K.A.
Progress in liver homotransplantation.
In : Welch C.E. Ed. : Advances in surgery, Chicago, 1966, Year book medical publishers, inc. vol. 2, p. 295-370.

85. SUMMERS R.W., CURTIS S.J., HARTFORD C.H., and RUBUSH J.L.
Acute hepatic coma treated by cross circulation with irreversibly comatose donor.
J. Amer. Med. Assoc., 1970, 214, 2297-2301.

86. TAMVAKOPOULOS S.K. and RANDALL H.T.
Techniques, results and prospects of heterotopic liver autotransplantation.
Surg. Gynec. Obst., 1970, 130, 531-536.

87. THOLEN H., COLOMBI A., ENGELHART G.
Traitement du coma hépatique endogène par le coenzyme A, l'acide lipoïdique, le D.P.N. et la cocarbocylase.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1966, 41, 19-30.

88. UCHIDA H., MOTSAY G.J., RUIZ O., LILLEHEI R.C.
Experimental liver allotransplantation.
Amer. J. Surg., 1970, 119, 138-146.

89. VAN DER HEYDE M.N. and SCHALM S.
Auxiliary liver grafts without portal blood.
Brit. J. Surg., 1968, 55, 114-118.

90. WEGMANN R., LEGER L., MONSALLIER F., CHAPUIS Y., LENRIOT J.P. CHARBONNIER A. et LEMAIGRE G.
Histochimie d'une greffe hétérotopique d'un foie de babouin sur une patiente atteinte d'hépatite fulminante.
Presse méd., 1970, 78, 403-408.

91. WEXLER M.J., FARKOUH E.F., FARRER P.A., SLAPAK M., Mac LEAN L.D.
Auxiliary liver transplantation. A successfull model

without portal blood or portacaval shunt.
Ann. Surg., 1972, 175, 357-374.

92. WILLIAMS R.
Transplantation of the liver in man.
Brit. Med. J., 1970, I, 585-593.

93. WILLIAMS R., CALNE R.Y.
Liver transplantation in man : studies of liver function histology and immunosuppression therapy.
Brit. Med. J., 1969, 3, 12-19.

94. WILLSON R.A., WEBSTER K.H., HOFMANN A.F. and SUMMERSKILL W.H.J.
Toward an artificial liver : in vitro removal of umbound and protein bound plasma compounds related to hepatic failure.
Gastroenterology, 1972, 62, 1191-1199.

95. WINCH J.
A model which can be used to improved the treatment of acute hepatic failure.
Brit. J. Surg., 1972, 59, 771-776.

96. WOROWSKI K., FARBISZEWSKY R. and RZECZYCKY W.
Antifibrinolytic properties of basic proteins.
Experimentia, 1972, 4, 398-399.

97. ROUILLER C.
The liver, II, 267-309.
Academic press, New York, 1964.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !